

Aus der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

**Retrospektives Audit des Antibiotika-Verbrauchs an einer
Universitätskinderklinik anhand von abteilungsbezogenen
Auslieferungsdaten der Klinikapotheke**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von:

Leonie Egle

geb. am: 01.04.1996 in Ulm

1 INHALTSVERZEICHNIS

1	INHALTSVERZEICHNIS.....	1
2	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	4
3	DEFINITIONEN.....	5
4	ZUSAMMENFASSUNG.....	6
5	ABSTRACT.....	7
6	EINLEITUNG.....	8
6.1	Antibiotika in der Pädiatrie.....	8
6.1.1	Antibiotikagruppen.....	9
6.2	Erfassung des Antibiotikaverbrauchs.....	12
6.2.1	Defined Daily Dose (DDD).....	12
6.2.2	Recommended Daily Dose (RDD).....	13
6.2.3	Besonderheiten in der Pädiatrie.....	13
6.3	Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance in der Pädiatrie.....	15
6.4	Antibiotic Stewardship.....	16
7	FRAGESTELLUNG.....	18
8	MATERIAL UND METHODIK.....	19
8.1	Datenbasis.....	19
8.2	Berechnung der Defined Daily Dose (DDD).....	20
8.3	Zielparameter.....	21
8.4	Verarbeitung der IQVIA-Daten.....	22
8.5	Statistische Verfahren.....	25
8.6	Literaturrecherche.....	26
8.7	Ethische Aspekte.....	28
9	ERGEBNISSE.....	29
9.1	Gesamtverbrauch der Kinderklinik.....	29
9.2	Abteilungsbezogene Auswertung.....	31

9.2.1	Intensivstation (KK01)	31
9.2.2	Allgemeinpädiatrie (KK02+04+07)	36
9.2.3	Kardiologie (KK03).....	41
9.2.4	Hämatologie und Onkologie (KK05)	46
9.3	Vergleich der Abteilungen	51
9.4	Verbrauchsquotienten.....	56
9.4.1	Penicillin / Cephalosporin-Quotient	56
9.4.2	Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient	58
9.5	Case Mix Index	60
9.6	Korrelation von g/100 Tage und DDD/100 Tage.....	65
10	DISKUSSION	68
10.1	Vergleich der Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage	68
10.2	Bewertung des Gesamtverbrauchs	70
10.3	Bewertung des abteilungsbezogenen Verbrauchs	72
10.3.1	Penicilline.....	72
10.3.2	Cephalosporine.....	74
10.3.3	Carbapeneme	76
10.3.4	Weitere Antibiotikagruppen	77
10.4	CMI und Antibiotikaverbrauchs-Quotienten.....	80
10.5	Limitationen	82
10.6	Zusammenfassung und Ausblick.....	83
11	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	84
12	TABELLENVERZEICHNIS	87
13	LITERATURVERZEICHNIS.....	89
14	PUBLIKATIONEN.....	97
15	DANKSAGUNG.....	98
16	LEBENS LAUF	99
17	ANHANG.....	100
17.1	Antibiotika nach ATC- und Untergruppen.....	100
17.2	Unterschiede der DDD-Berechnung.....	103

17.3	RDDs nach Freiburger Leitlinie	105
17.4	Anzahl der Patiententage	105
17.5	Wertetabellen und deskriptive Statistiken	106
17.5.1	Gesamtverbrauch der Kinderklinik	106
17.5.2	Abteilungsbezogener Antibiotikaverbrauch	108
17.5.3	Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage	112
17.5.4	Vergleich der Abteilungen	113
17.6	Korrelation des CMI mit dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam	115
17.6.1	Nicht-abteilungsbezogen	115
17.6.2	Abteilungsbezogen	116
17.7	Wertetabellen Case Mix Index (CMI)	118
17.7.1	Intensivstation	118
17.7.2	Allgemeinpädiatrie	119
17.7.3	Kardiologie	120
17.7.4	Hämatologie und Onkologie	121
17.8	Schreiben der Ethik-Kommission	122

2 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABS	Antibiotic Stewardship
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische-Klassifikation
BLI	Betalaktamaseinhibitor
CDI	Clostridium-difficile-Infektion
CMI	Case Mix Index
CRE	Carbapenem-resistente Enterobakterien
DDD	Defined Daily Dose
DOT	Days of Therapy
ESBL	Extended-Spectrum-Betalaktamasen
g	Gramm
i.v.	intravenös
LOT	Length of Therapy
MRGN	multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
p.o.	per os
PAP	perioperative Antibiotikaprophylaxe
PDD	Prescribed Daily Dose
RKI	Robert-Koch-Institut
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
WHO	World Health Organisation

3 DEFINITIONEN

ATC-Klassifikation	Internationales Klassifikationssystem der WHO für Arzneimittel (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHOLOGY, 2019).
Prescribed Daily Dose (PDD)	Die verschriebene tägliche Dosis eines Medikaments (SCHWEICKERT et al., 2013).
Defined Daily Dose (DDD)	„... <i>die angenommene mittlere tägliche Einnahmedosis (Erhaltungsdosis) für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen</i> “ (SCHWEICKERT et al., 2013; WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHOLOGY, 2019).
Recommended Daily Dose (RDD)	Die für eine Therapie empfohlene Tagesdosis. Sie wird im Vergleich zu den DDD nicht von der WHO, sondern durch lokale Richtlinien, wie z.B. vom ADKA-if-DGI –Projekt der Infektiologie am Universitätsklinikum in Freiburg definiert (DE WITH et al., 2009).
Length of Therapy (LOT)	Die Gesamtdauer der antibiotischen Behandlung (LOT) zählt alle Tage, an denen ein oder auch mehrere Antibiotika verabreicht wurden.
Days of Therapy (DOT)	Die Einheit der Therapietage (DOT) zählt für jedes verabreichte Antibiotikum unabhängig von seiner Dosis einen Tag. Wurden beispielsweise zwei Antibiotika an einem Tag verabreicht, werden zwei Therapietage (DOT) gezählt.
Case Mix Index (CMI)	Der CMI ist ein Instrument zur Erfassung des Krankheitsschweregrades (durchschnittliche Fallschwere). Anhand der diagnosebezogenen Fallgruppierung (Diagnosis Related Groups; DRGs), die alle Fälle mit vergleichbaren Kosten zusammenfasst, wird jedem Patientenfall ein Relativgewicht (Kostengewicht) zugeordnet, dessen Gesamtsumme durch die Gesamtsumme der Behandlungsfälle dividiert wird. Der CMI spiegelt somit den relativen ökonomischen Ressourcenaufwand aller in einem bestimmten Zeitraum aufkommender Behandlungsfälle wider ¹ (NORBERG et al., 2014).

Tabelle 1: Definitionen

¹ <https://reimbursement.institute/glossar/case-mix-index/>

4 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Antibiotika gehören zu den in Kinderkliniken am häufigsten verordneten Arzneimitteln und sollten restriktiv, gezielt und leitlinienkonform verordnet werden. Die Erfassung und Überwachung des stationären Antibiotikaverbrauchs ist von großer Bedeutung, um Ansatzpunkte für ein Antibiotic Stewardship Programm zu identifizieren. Die vom Robert Koch Institut empfohlene Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs in Defined Daily Dose (DDD) pro 100 Patiententage nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation bezieht sich auf normalgewichtige Erwachsene und ist demnach in der Pädiatrie ungeeignet. Die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie empfiehlt daher eine Dokumentation in Gramm pro 100 Patiententage.

Methodik: In diesem retrospektiven Audit wird der Antibiotikaverbrauch verschiedener Fachabteilungen am Zentrum für Kinder und Jugendmedizin am Universitätsklinikum des Saarlands anhand von Apothekendaten, die über das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA bereitgestellt wurden, dargestellt. Die Auswertung erfolgte für den Zeitraum von Januar 2014 bis Dezember 2018 für die folgenden vier Abteilungen (Kostenstellen): Intensivstation, Kinderkardiologie, Allgemeinpädiatrie sowie Onkologie und Hämatologie. Definierte Zielparameter waren der quartalsweise und jährliche Antibiotikaverbrauch in Gramm pro 100 Patiententage (g/100 Tage) und zur Korrelation in Defined Daily Doses pro 100 Patiententage (DDD/100 Tage). Die Verbrauchsdaten wurden mithilfe der linearen Regression statistisch untersucht. Zusätzlich erfolgte die Berechnung von Antibiotikaverbrauchs-Quotienten (zum Beispiel das Verhältnis von Cephalosporinen zu Penicillinen) sowie die Korrelation des Antibiotikaverbrauchs von Piperacillin-Tazobactam mit dem quartalsweise gemittelten Case Mix Index.

Ergebnisse: Der Gesamtverbrauch an Antibiotika nahm zwischen den Jahren 2014 und 2018 um 18% in g/100 Tage (11% in DDD/100 Tage) ($p > 0,05$) zu. Die statistische Auswertung zeigte einen signifikant höheren Antibiotikaverbrauch der Abteilungen Intensivstation, Onkologie und Hämatologie sowie der Kardiologie in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie. Es ließ sich eine Zunahme sowohl der Schmalspektrum- als auch der Breitspektrum-Penicilline sowie ein abnehmender Trend des Verbrauchs an vor allem breitwirkenden Cephalosporinen beobachten. Signifikante Zunahmen ergaben sich für den Verbrauch der Aminopenicilline mit und ohne Betalaktamaseinhibitor und für Piperacillin-Tazobactam. In der Allgemeinpädiatrie und Kardiologie zeigte sich zusätzlich eine statistisch signifikante Abnahme des Verbrauchs an Cefuroxim in DDD/100 Tage ($p < 0,05$). Die Korrelation der Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage zeigte Antibiotikagruppen-abhängige Unterschiede (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,850 und 0,997; $p < 0,05$).

Zusammenfassung: Das Audit bildet eine Verbrauchsübersicht der in verschiedenen Abteilungen der Kinderklinik Homburg verwendeten Antibiotika ab und liefert Hinweise auf Ansatzpunkte für zukünftige Antibiotic-Stewardship-Programme. Das Audit bestätigt die bestehenden Schwierigkeiten der Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in der Pädiatrie und betrachtet die Verwendung der Einheit Gramm pro 100 Patiententage für zukünftige Auswertungen als besser geeignet. Eine baldige Einführung elektronischer Patienten-Dokumentationssysteme ist unabdingbar, um einen schnellen Zugriff auf die tatsächlich verabreichten Antiinfektiva-Mengen in Gramm zu ermöglichen.

5 ABSTRACT

Retrospective audit of antibiotic use at a university pediatric hospital using department-specific pharmacy dispensing data

Background: Antibiotics are among the most commonly prescribed drugs in pediatric hospitals and should be prescribed restrictively, specifically and in accordance with guidelines. Surveillance of inpatient antibiotic use is of great importance to identify starting points for antibiotic stewardship programs. The documentation of antibiotic consumption in Defined Daily Dose (DDD) per 100 patient days according to the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical Classification recommended by the Robert Koch Institute refers to average-weight adults and is therefore unsuitable in pediatrics. The German Society for Pediatric Infectiology therefore recommends documentation in grams per 100 patient days.

Methods: In this retrospective audit, the antibiotic consumption of various departments at the Center for Pediatric and Adolescent Medicine at Saarland University Hospital is presented using pharmacy data provided by IQVIA via the digital evaluation portal PREMAX® AVS. The evaluation has been carried out for the period from January 2014 to December 2018 for the following four departments (cost centers): Intensive Care Unit, Pediatric Cardiology, General Pediatrics, and Oncology and Hematology. Defined target parameters were quarterly and annual antibiotic consumption in grams per 100 patient days (g/100 days) and for correlation in Defined Daily Doses (DDD) per 100 patient days (DDD/100 days). The consumption data was statistically analyzed using linear regression. In addition, antibiotic consumption ratios (e.g. the ratio of cephalosporins to penicillins) were calculated and the antibiotic consumption of piperacillin-tazobactam was correlated with the quarterly averaged Case Mix Index.

Results: Total consumption of antibiotics increased by 18% in g/100 days (11% in DDD/100 days) ($p > 0.05$) between 2014 and 2018. The statistical analysis showed a significantly higher antibiotic consumption of the departments Intensive Care, Oncology and Hematology as well as Cardiology in relation to the reference cost center General Pediatrics. An increase in both narrow-spectrum and broad-spectrum penicillins could be observed, as well as a decreasing trend in the consumption of mainly broad-spectrum cephalosporins. Significant increases were observed for the consumption of aminopenicillins with and without beta-lactamase inhibitor and for piperacillin-tazobactam. In General Pediatrics and Cardiology, there was also a statistically significant decrease in cefuroxime consumption in DDD/100 days ($p < 0.05$). The correlation of the units g/100 days and DDD/100 days showed antibiotic group dependent differences (correlation coefficients between 0.850 and 0.997; $p < 0.05$).

Conclusion: The audit provides a consumption overview of the antibiotics used in various departments of the Homburg Children's Hospital and provides indications of starting points for future antibiotic stewardship programs. The audit confirms the existing difficulties in recording antibiotic consumption in pediatrics and considers the use of the unit gram per 100 patient days to be more appropriate for future evaluations. Early implementation of electronic patient documentation systems is essential to allow rapid access to the actual grams of anti-infectives administered.

6 EINLEITUNG

Das hier vorgestellte Audit ist Teil eines größeren Projekts der retrospektiven Erfassung und Analyse des Einsatzes von Antiinfektiva am Universitätskinderklinikum des Saarlandes mit dem Titel „Retrospektives internes Audit des Antibiotika- und Antimykotika-Verbrauchs an einer Universitätskinderklinik anhand von abteilungsbezogenen Auslieferungsdaten der Klinikapotheke und anonymisierten fallbezogenen Verbrauchsanalysen“ unter der Projektleitung von Prof. Dr. med. Arne Simon (stellvertretende Projektleitung Dr. Manfred Haber).

Das Projekt besteht aus insgesamt drei Teilen, die beiden anderen Teile dieses Qualitätssicherungsvorhabens wurden von zwei weiteren Doktorandinnen (Frau cand. med. Svenja Ockfen und Frau cand. med. Katharina Sauter) bearbeitet. Der Austausch in der gemeinsamen Arbeitsgruppe war Teil des von Prof. Dr. Simon und Dr. Haber geleiteten Gesamtkonzeptes. Insofern sind im Hinblick auf den jeweiligen Methodenteil und den Hintergrund thematische Überschneidungen des Projektes unvermeidlich und dürfen keinesfalls als Plagiat fehlgedeutet werden.

6.1 Antibiotika in der Pädiatrie

Antibiotika gehören zu den in Kinderkliniken am häufigsten verordneten Arzneimitteln (GERBER et al., 2013; GERBER et al., 2010). Nach Ergebnissen der Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Punktprävalenzstudien erhielten ca. 40% der am jeweiligen Erfassungstag dokumentierten pädiatrischen Patienten ein Antibiotikum (GHARBI et al., 2016; VERSPORTEN et al., 2013). Ein ungezielter, nicht adäquater und nicht leitlinienkonformer Einsatz von Antibiotika gilt als Risikofaktor für eine Gefährdung der Patientensicherheit (CLAVENNA, BONATI, 2009; MATHEWS, PRONOVOST, 2008; SPYRIDIS et al., 2016). Außerdem wird die Selektion von bakteriellen Infektionserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen begünstigt (LUKAC et al., 2015; MEDERNACH, LOGAN, 2018). Nicht indizierte Antibiotikatherapien belasten Patienten² durch unerwünschte Wirkungen (z.B. auf das Mikrobiom) und potentielle Nebenwirkungen der Antibiotikagabe (CLAVENNA, BONATI, 2009). Die falsche Auswahl des Antibiotikums, wie z.B. aufgrund einer fehlenden Indikation, Fehler bei der korrekten Dosierung, ein ungeeigneter Verabreichungsmodus und eine nicht angemessene Dauer der Antibiotika-Therapie stellen den Erfolg der Behandlung infrage (SIMON et al., 2018; VON BOTH et al., 2015). Die Selektion von bakteriellen Infektionserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen (ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013) und das Auftreten von *Clostridium difficile*-assoziierten Infektionen (WEICHERT et al., 2015) werden durch einen nicht adäquaten Einsatz von Antibiotika begünstigt (JACOBSON et al., 1995; LUKAC et al., 2015; SPIVAK et al., 2016; TACCONELLI, 2009). Die Selektion resistenter Infektionserreger in einer klinischen Abteilung wiederum kann dazu führen, dass in der empirischen

² Alle entsprechenden Bezeichnungen gelten immer für alle Geschlechter

und in der gezielten Therapie häufiger Reserveantibiotika mit erweitertem Wirkspektrum (z.B. Carbapeneme) oder neue Antibiotika eingesetzt werden müssen (DREW et al., 2013), die für Kinder noch nicht oder nur sehr eingeschränkt zugelassen sind (BELLIS et al., 2013; NYDERT et al., 2011; PORTA et al., 2010). Ein eigenes Problemfeld in diesem klinischen Kontext ist die perioperative Antibiotikaphylaxe (Indikation, Auswahl des Antibiotikums, Timing, wiederholte intraoperative Gaben bei langer OP-Dauer, Verabreichungsdauer über 24 Stunden), die in einer aktuellen Punktprävalenzstudie 14% aller Antibiotikaverordnungen in den teilnehmenden Kinderkliniken ausmachte (HUFNAGEL et al., 2019).

Als Besonderheit in der Pädiatrie ist zu beachten, dass Kinder nicht als kleine Erwachsene gesehen werden dürfen. Es können altersabhängige Unterschiede in der Absorption, der Verteilung und dem Metabolismus auftreten und damit auch das Ansprechen von Antibiotika beeinflussen. Daher ist es wichtig, die Pharmakokinetik und -dynamik der Medikamente zu verstehen und u.a. Dosierungsschemata optimal an die Besonderheiten bei Kindern anzupassen (DOWNES et al., 2014; JUNGBLUTH et al., 2003).

6.1.1 Antibiotikagruppen

Die für dieses Audit relevanten Antibiotikagruppen und deren Wirkweise und Wirkspektren sind im Folgenden kurz beschrieben.

Beta-Laktam-Antibiotika sind häufig die Antibiotika der Wahl in der Pädiatrie (DOWNES et al., 2014). Zu der Familie der Beta-Laktam-Antibiotika gehören die Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme und Monobactame (Aztreonam). Sie wirken bakterizid und hemmen die Zellwandsynthese der Bakterien. Als gemeinsames Merkmal besitzen sie einen Betalaktam-Ring, den manche Bakterien mithilfe von Betalaktamasen spalten können und so die Wirksamkeit der Antibiotika verhindern. In diesem Fall können die Antibiotika mit Betalaktamaseinhibitoren wie Clavulansäure, Sulbactam, Tazobactam oder auch Avibactam kombiniert werden (BARKER et al., 2017; BERNER et al., 2018).

Penicilline sind laut Barker et al. die weltweit für Kinder am häufigsten verschriebenen Antibiotika (BARKER et al., 2017). Sie können weiter in Penicillin G (i.v.) und V (per os), Aminopenicilline, Isoxazolylpenicilline und Acylaminopenicilline unterteilt werden, wobei die Penicillinabkömmlinge der jeweiligen Gruppen unterschiedliche Wirkspektren besitzen. Ein schmales Wirkspektrum liegt z.B. bei Penicillin G und V (v.a. im grampositiven Bereich) vor. Aminopenicilline wie Amoxicillin und Ampicillin besitzen ein erweitertes Spektrum gegen gramnegative Bakterien und können mit Betalaktamaseinhibitoren kombiniert werden (z.B. Amoxicillin-Clavulansäure, Ampicillin-Sulbactam oder Sultamicillin), damit sie auch gegen Erreger mit bestimmten Betalaktamasen wirksam sind (z.B. *S. aureus*, aber auch gramnegative Erreger, wie *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* und *Enterobacterales*) (BARKER et al., 2017; BERNER et al., 2018). Ein besonders breites Wirkspektrum besitzt Piperacillin in Kombination mit dem Betalaktamaseinhibitor Tazobactam. Es wirkt gut im

gramnegativen und grampositiven Bereich sowie gegen Anaerobier und als einziges Penicillin auch gegen *Pseudomonas aeruginosa*. Piperacillin-Tazobactam wird aus der Perspektive der stationären Kinderheilkunde als Reserveantibiotikum eingestuft, für das es eine Liste definierter Indikationen geben sollte (JANOWSKI et al., 2016). Es ist für Kinder ab 2 Jahren zugelassen, wird jedoch off-label häufig auch bei jüngeren Kindern eingesetzt (SIMON et al., 2007; WOLF, SIMON, 2009). Wichtige Indikationen sind u.a. Sepsis, febrile Neutropenie, nosokomial erworbene Pneumonie und schwere intraabdominelle Infekte (BARKER et al., 2017; BERNER et al., 2018; JANOWSKI et al., 2016).

Die parenteralen Cephalosporine werden in die Gruppen I-V eingeteilt. Sie sind nicht wirksam gegen Enterokokken (Ausnahme: Ceftobiprol, wirksam gegen Ampicillin-resistente *Enterococcus faecalis*), Listerien und Bordetellen, besitzen jedoch eine relativ gute Betalaktamastabilität und zeigen zum Teil Wirksamkeit gegen grampositive Anaerobier. Die Cephalosporine der Gruppe I (z.B. Cefazolin) sind besonders gut gegen grampositive Kokken (u.a. Staphylokokken) wirksam und deshalb besonders für die perioperative Antibiotikaphylaxe geeignet. Die Gruppe II (z.B. Cefuroxim) zeigt ein breiteres Wirkspektrum gegen gramnegative Stäbchen und gegen *Haemophilus influenzae*. Die Breitspektrum-Cephalosporine (Gruppen III bis V) besitzen, je neuer die Generation, ein umso breiteres Wirkspektrum gegenüber gramnegativen Bakterien und sind unterschiedlich gut gegen *P.aeruginosa*, *Enterobacter spp.* und Staphylokokken wirksam. Gegen *P.aeruginosa* wirksame Cephalosporine sind z.B. Ceftazidim (Gruppe III), Cefepim (Gruppe IV) sowie Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam (Gruppe V). Cefepim ist stabil gegen chromosomal kodierte AmpC Betalaktamasen und daher eine Alternative zu den Carbapenemen in der Therapie von Enterobacter Infektionen (TAMMA et al., 2019; TAMMA et al., 2013a). Ceftolozan-Tazobactam und Ceftazidim-Avibactam sind zwei neue Kombinationsantibiotika, die gute Wirksamkeit gegen multiresistente, gramnegative Erreger (einschließlich *Enterobacteriaceae* und *Pseudomonas aeruginosa*) zeigen. Insbesondere Ceftazidim-Avibactam wirkt zusätzlich gegen *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)-produzierende Organismen (LISCIO et al., 2015).

Die Oralcephalosporine werden in Gruppen von I bis III eingeteilt und unterscheiden sich von den parenteralen Cephalosporinen durch ihre leichte Verabreichung und gute Verträglichkeit sowie durch andere Wirkspektren (u.a. *S. aureus*, Streptokokken und *H. influenzae*). Wichtige Vertreter sind u.a. Cefaclor und Cephadroxil (Gruppe I), Cefuroxim-Axetil (Gruppe II) sowie Cefpodoxim und Cefixim (Gruppe III) (BERNER et al., 2018; EICHENWALD, SCHMITT, 1986; RIVERA-CHAPARRO et al., 2017). Beim Cefuroxim wird inzwischen von einer oralen Therapie abgeraten, weil die Bioverfügbarkeit unzureichend ist (lediglich ca. 40%). Außerdem kann in tiefere Darmabschnitte gelangtes Cefuroxim dort zur Selektion von gramnegativen Erregern beitragen, die Betalaktamasen mit erweitertem Wirkspektrum bilden (Extended-Spectrum-Betalaktamasen, ESBL) (SIMON et al., 2016). Grundsätzlich sollte die ambulante Therapie von Atemwegsinfektionen bei Kindern eine Penicillin-basierte Strategie verfolgen (SIMON et al., 2017).

Carbapeneme (z.B. Meropenem) zählen zu den Reserveantibiotika mit einem sehr breiten Wirkspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien sowie gegen Anaerobier. Besonders hervorzuheben ist ihre Wirksamkeit gegenüber *P. aeruginosa* (mit Ausnahme von Ertapenem (ABDEL-RAHMAN et al., 2010; DALGIC et al., 2014; KARAASLAN et al., 2015)) und gramnegativen Erregern die ESBL-Bildner sind (BALDWIN et al., 2008; TAMMA et al., 2015; TAMMA, RODRIGUEZ-BANO, 2017; TAMMA, VILLEGAS, 2017). Aufgrund ihres breiten Wirkspektrums und der vergleichsweise geringen Toxizität sollten sie gezielt und leitlinienkonform eingesetzt werden. Um das Risiko der Selektion Carbapenem-resistenter Krankheitserreger, wie z.B. Carbapenem-resistente Enterobacteriaceae (DREW et al., 2013) zu minimieren, sollten sie vorwiegend für schwere polymikrobielle, nosokomiale Infektionen, wie z.B. schwere intraabdominelle Infektionen verwendet werden. Meropenem ist das in der Pädiatrie mit Abstand am häufigsten eingesetzte Carbapenem und wird aufgrund seiner guten Liquorgängigkeit zusätzlich auch in der Meningitistherapie eingesetzt (AYALEW et al., 2003; BERNER et al., 2018; COHEN-WOLKOWIEZ et al., 2012; PINEDA, WATT, 2015; RIVERA-CHAPARRO et al., 2017).

Aminoglykoside wie Gentamicin, Tobramycin und Amikacin sind bakterizide Breitspektrum-Antibiotika (grampositive und gramnegative Aerobier, Listerien, Mykobakterien). Sie hemmen die Proteinbiosynthese der Bakterien indem sie an die 30-S-Untereinheit der Ribosomen binden. Aminoglykoside wirken konzentrationsabhängig und können (im Kindesalter bei leitlinienkonformer Anwendung sehr selten) schwerwiegende Nebenwirkungen wie u.a. Ototoxizität und Nephrotoxizität verursachen, weshalb eine Überwachung der Serumtalspiegel wichtig ist (GERMOVSEK et al., 2017). Sie sollten nur als Kombinationspartner mit anderen Antibiotika bei schweren Infektionen durch gramnegative Bakterien (u.a. *P. aeruginosa*), wie z.B. Neugeborenen-Sepsis, Meningitis oder bei Mukoviszidose (Tobramycin inhalativ) eingesetzt werden (TAMMA et al., 2013b). In Kombination mit Penicillinen wirken Aminoglykoside synergistisch (BERNER et al., 2018; DOWNES et al., 2014; RIVERA-CHAPARRO et al., 2017). In der Praxis beinhalten einige empirische bzw. kalkulierte Therapieregime bei schweren Infektionen mit unbekanntem Erreger auch ein Aminoglykosid. Dieses sollte aber nach 72 Stunden abgesetzt werden, sobald die Ergebnisse der mikrobiologischen Erregerdiagnostik vorliegen. Harnwegsinfektionen sind die einzige Entität, bei der Aminoglykoside auch als Monotherapie eingesetzt werden können (POLAT, TAPISIZ, 2018).

Fluorchinolone hemmen die Topoisomerase II und somit die DNA-Replikation. Sie besitzen ein sehr breites Wirkspektrum im gramnegativen (u.a. *P. aeruoginosa*) und grampositiven Bereich. Aufgrund vermeintlicher irreversibler Knorpelschäden sind sie in Deutschland nur für eine Pseudomonasinfektion bei Cystischer Fibrose für Kinder ab 5 Jahren, bei komplizierten Harnwegsinfekten bei Kindern ab 1 Jahr und für die Therapie des Milzbrandes zugelassen (BERNER et al., 2018; PRINCIPI, ESPOSITO, 2015). Sie werden allerdings bei Kindern off-label in der gezielten Therapie von Infektionen eingesetzt,

bei denen es keine verfügbaren Alternativen gibt (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; PORTA et al., 2010). Da Fluorchinolone bei Kindern nicht empirisch eingesetzt werden können, hat die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut in Berlin für die Neonatologie und Pädiatrie eine eigene Kategorie der multiresistenten gramnegativen Infektionserreger eingeführt: die 2MRGN Neo Päd. Diese Erreger sind nicht empfindlich gegen Piperacillin und Cephalosporine der Gruppen III und IV, jedoch in vitro sensibel gegenüber Ciprofloxacin und Carbapenemen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2014; KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2013).

Glykopeptide (u.a. Vancomycin und Teicoplanin) greifen in die Peptidoglykansynthese der Zellwand ein. Sie werden als Reserveantibiotika bei multiresistenten grampositiven Infektionen (u.a. Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und Methicillin-resistenter *Staphylococcus epidermidis* (MRSE)) oder oral bei *Clostridium difficile*-assoziierten Infektionen verwendet und können nephrotoxische und ototoxische Nebenwirkungen verursachen, weshalb bei Vancomycin eine regelmäßige Bestimmung des Talspiegels erfolgen muss (BERNER et al., 2018; DOWNES et al., 2014; RIVERA-CHAPARRO et al., 2017).

Das Reserveantibiotikum Linezolid gehört zu der neuen Gruppe der Oxazolidinone und hemmt die Proteinbiosynthese, indem es sich an die 50-S-Untereinheit der Ribosomen bindet. Das Wirkspektrum umfasst grampositive Keime, einschließlich Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA) und Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Die therapeutischen Möglichkeiten gegen diese multiresistenten Keime sind stark begrenzt, weshalb Linezolid als neues, gegen Multiresistenzen wirksames Antibiotikum, zurückhaltend und bedacht verwendet werden sollte (BERNER et al., 2018; DOWNES et al., 2014; HERSH et al., 2014; LI et al., 2019).

Auf weitere Antibiotikagruppen wie beispielsweise Makrolide, Tetrazykline, Sulfonamide sowie Tetrazyklin-Abkömmlinge, wie das Tigecyclin, wird in diesem Audit nicht eingegangen.

6.2 Erfassung des Antibiotikaverbrauchs

6.2.1 Defined Daily Dose (DDD)

Arzneimittel wie Antibiotika werden mithilfe der ATC-Klassifikation der WHO (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020b; WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2019) in Gruppen anhand von 5 Ebenen eingeteilt. Die Einordnung erfolgt dabei u.a. nach anatomischen, therapeutischen, pharmakologischen und chemischen Kriterien. Jedes Arzneimittel erhält einen fünfstelligen ATC-Code. Für jeden ATC-Code ist je nach Verabreichungsform eine von der WHO definierte Defined Daily Dose

(DDD) festgelegt (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020a). Die DDD ist definiert als „...die angenommene mittlere tägliche Einnahmedosis (Erhaltungsdosis) für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ (SCHWEICKERT et al., 2013; WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2019). Der Verbrauch in DDD wird aus dem Verbrauch in Gramm (g) geteilt durch die definierte Standarddosis berechnet. Die DDD bezieht sich auf einen 70 kg schweren Erwachsenen und entspricht als rein rechnerische Größe nicht unbedingt der tatsächlich verschriebenen Tagesdosis (Prescribed Daily Dose, PDD). Die individuelle Tagesdosis kann aufgrund von unterschiedlichen, patientenabhängigen Merkmalen wie Gewicht, Alter oder ethnischen Unterschieden von den DDD abweichen. Damit stellt die Erfassung des Medikamentenverbrauchs in DDD meist nur eine grobe Schätzung des tatsächlichen Verbrauchs dar. Vorteile der Verwendung der DDD sind die Unabhängigkeit von Preis, Währung und Verpackungsgröße sowie die Möglichkeit zur Erfassung von Trends und zum internationalen Vergleich des Antibiotikaverbrauchs (GRAVATT, PAKYZ, 2013; VALCOURT et al., 2009; WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2019).

6.2.2 Recommended Daily Dose (RDD)

Die für eine Therapie empfohlene Tagesdosis (Recommended Daily Dose, RDD) wird im Vergleich zu den DDD nicht von der WHO, sondern durch lokale Richtlinien, wie z.B. vom ADKA-if-DGI –Projekt der Infektiologie am Universitätsklinikum in Freiburg, definiert (DE WITH et al., 2009). Die Berechnung des Verbrauchs in RDD erfolgt, ähnlich wie bei den DDD, aus dem Verbrauch in g geteilt durch die durch lokale Richtlinien definierte tägliche Standarddosis. Die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in RDD liegt im Vergleich zu den DDD deutlich näher am tatsächlichen Verbrauch, da die durch die WHO definierten Tagesdosen (DDD) oft deutlich unter der üblicherweise verschriebenen und empfohlenen Dosis liegen (DE WITH et al., 2009; FORTIN et al., 2014; SCHWEICKERT et al., 2013).

6.2.3 Besonderheiten in der Pädiatrie

Die Verwendung der DDD sowie des, im Unterschied zu den DDD, näher an der klinischen Realität beheimatete Konzept der empfohlenen Tagesdosis (Recommended Daily Dose, RDD) ist aufgrund verschiedener Besonderheiten in der Pädiatrie kritisch zu hinterfragen. Beiden Einheiten liegt eine Analyse der von Apotheken abgegebenen Mengen in g bezogen auf einen normgewichtigen erwachsenen Patienten (70 kg) zugrunde (DE WITH et al., 2009; GRAVATT, PAKYZ, 2013; SCHWEICKERT et al., 2013; VALCOURT et al., 2009; WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2019). Das Körpergewicht der Patienten in der stationären Kinderheilkunde variiert jedoch stark und liegt in der Regel weit unter einem normgewichtigen

erwachsenen Patienten. Die Dosis der Antiinfektiva wird in mg pro kg Körpergewicht oder anhand der Körperoberfläche (KOF) patientenindividuell ausgerechnet (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2013; FORTIN et al., 2014; GRAVATT, PAKYZ, 2013). Ein weiteres Problem bei der Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in der Pädiatrie ist, dass aufgrund unterschiedlicher Dosierungen von Antibiotika im Vergleich zu Erwachsenen ein Großteil der Standardpräparate („i.v. Ampullen für Erwachsene“) verworfen werden muss. Nur die Klinikapotheke darf unter Reinraumbedingungen i.v. Ampullen fraktionieren („batching“) (GOFF et al., 2012; KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH-INSTITUT, 2007; KOMMISSION FÜR KRANKENHAUSHYGIENE UND INFEKTIONSPRÄVENTION BEIM ROBERT KOCH INSTITUT, 2011). Dies kann in den meisten Kliniken aufgrund fehlender Ressourcen jedoch nicht durchgeführt werden. Deshalb ist zu beachten, dass die von der Klinikapotheke an pädiatrische Stationen ausgegebenen Antibiotika-Mengen (in g) meist nicht mit den tatsächlich verabreichten Dosen übereinstimmen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2013).

Wegen ihrer fehlenden Präzision können DDD und RDD in der Pädiatrie demnach üblicherweise nicht angewendet werden (SCHWEICKERT et al., 2013; VALCOURT et al., 2009), bzw. ihre Aussagekraft ist - selbst bei einer Unterteilung verschiedener Altersgruppen innerhalb der Kinder und Jugendmedizin - stark limitiert (GHARBI et al., 2016; GRAVATT, PAKYZ, 2013; PORTA et al., 2012). Es gibt bislang keinen nationalen oder internationalen Konsens zu DDD für Neugeborene, Kinder und Jugendliche. Eine niederländische Arbeitsgruppe hat erste Überlegungen zu neonatologischen DDD (ausgehend von einem Neugeborenen mit 2 kg Körpergewicht) publiziert (LIEM et al., 2010).

Weitere Methoden, den Antibiotikaeinsatz standardisiert zu beschreiben sind die Fall-bezogene Analyse in Form von Therapietagen (Days of Therapy; DoT) und Gesamtdauer der antibiotischen Behandlung (Length of Therapy; LoT). Für die Erfassung der Therapietage (DoT) wird für jedes verabreichte Antibiotikum, unabhängig von seiner Dosis, ein Tag berechnet. Werden an einem Tag 3 Antibiotika verabreicht, entspricht dies somit 3 DoT. Die Gesamtdauer der antibiotischen Behandlung (LOT) zählt hingegen alle Tage, an denen ein oder auch mehrere Antibiotika verabreicht wurden. Eine Therapie, bei der 2 Antibiotika am Tag gegeben werden entspricht somit 1 LOT. Vorteil dieser zwei Einheiten ist die Unabhängigkeit von Gewicht und Alter, sie treffen jedoch keine Aussage zur verabreichten Dosis. (DALTON et al., 2015; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), 2018; GRAVATT, PAKYZ, 2013). Diese Verfahren setzen jedoch eine patienten- bzw. fallbezogene Datenauswertung voraus (KREITMEYR et al., 2017). Da es in vielen deutschen Kinderkliniken nach wie vor keine elektronische Patientenakte gibt, in der alle Arzneimittel in der tatsächlich verabreichten Dosis fortlaufend dokumentiert werden, ist eine solche Auswertung in der Regel nur anhand der Aufzeichnungen in der analogen Patientenakte möglich und damit extrem aufwendig (KREITMEYR et al., 2017; SIMON et al., 2006; SIMON et al., 2007).

6.3 Antibiotika-Verbrauchs-Surveillance in der Pädiatrie

Um die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu vermindern und somit eine fortwährende Wirksamkeit von Antibiotika, auch für besonders gefährdete Patientengruppen, wie z.B. für immunsupprimierte Patienten gewährleisten zu können, ist ein restriktiver, gezielter und leitlinienkonformer Einsatz von Antibiotika nötig (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), 2018; SCHWEICKERT et al., 2013; SIMON et al., 2018; VON BOTH et al., 2016). Auch auf die Zulassung von neuen Medikamenten gegen multiresistente Infektionen in den nächsten Jahren kann nicht vertraut werden (FREIRE-MORAN et al., 2011). Aufgrund des Zusammenhangs zwischen inadäquatem Antibiotika-Einsatz und der Selektion resistenter Infektionserreger ist die Überwachung (Surveillance) und Dokumentation des Antibiotikaverbrauchs in Kliniken sowie daraus resultierende Konsequenzen, wie z.B. klinikinterne Leitlinien oder Fort- und Weiterbildungen für Ärzte von großer Bedeutung (SCHWEICKERT et al., 2013). In diesem Zusammenhang hat der Gesetzgeber in der am 04.08.2011 in Kraft getretenen Novellierung des Infektionsschutzgesetzes in §23 Abs. 4 (IfSG, 2020) vorgeschrieben:

„(4) Die Leiter von Einrichtungen nach Absatz 3 Satz 1 Nummer 1 bis 3 haben sicherzustellen, dass die nach Absatz 4a festgelegten nosokomialen Infektionen und das Auftreten von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen fortlaufend in einer gesonderten Niederschrift aufgezeichnet, bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich erforderlicher Präventionsmaßnahmen gezogen werden und dass die erforderlichen Präventionsmaßnahmen dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden. Darüber hinaus haben die Leiter sicherzustellen, dass die nach Absatz 4a festgelegten Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs fortlaufend in zusammengefasster Form aufgezeichnet, unter Berücksichtigung der lokalen Resistenzsituation bewertet und sachgerechte Schlussfolgerungen hinsichtlich des Einsatzes von Antibiotika gezogen werden und dass die erforderlichen Anpassungen des Antibiotikaeinsatzes dem Personal mitgeteilt und umgesetzt werden.“

Infolge dieser Novellierung publizierte das Robert Koch Institut (RKI) 2013 das Schreiben ‘Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG - Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs‘ (ROBERT KOCH-STITUT BERLIN, 2013). In der gleichen Ausgabe des Bundesgesundheitsblattes wurde diese Bekanntmachung durch einen erweiternden Kommentar ergänzt (SCHWEICKERT et al., 2013). Das RKI schlägt die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in Antibiotika-Verbrauchsichten (DDD/100 Patiententage) vor. Diese werden anhand der Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) / Defined Daily Dose (DDD)-Klassifikation der WHO (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020a) aus den Verbrauchsmengen in g berechnet.

In Bezug auf die in Abschnitt 6.2.3 (Besonderheiten in der Pädiatrie) genannten Schwierigkeiten der Durchführung dieser Vorgabe in der Pädiatrie nahm die Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE, 2013) 2013 dazu Stellung. Dort heißt es:

„... als präliminäre und insgesamt unzureichende Übergangslösung [kann] die Auslieferungsmenge bestimmter Antiinfektiva in g (im Beobachtungs- oder Abfragezeitraum) mit der Zahl der Aufnahmen oder der Zahl der vollstationären Behandlungstage in bestimmten Abteilungen korreliert werden. Hieraus ergeben sich folgende Surrogat-Parameter: Auslieferung in g / 100 Aufnahmen bzw. Auslieferung in g / 100 vollstationäre Patiententage. Diese beiden Parameter können sehr grobe, orientierende Hinweise auf den Verbrauch von bestimmten Antiinfektiva in bestimmten neonatologischen / pädiatrischen Abteilungen liefern. Dabei ist für die Vergleichbarkeit der Daten entscheidend, dass die von der Klinikapotheke zur Verfügung gestellten Berichte die jeweiligen Antiinfektiva nach der aktuell gültigen ATC-Codierung ausweisen.“³

Für die Auswertung der Verbrauchsdaten sollen die Wirkstoffe in Antibiotikagruppen (gemäß der Einteilung des ATC / DDD-Systems der WHO) eingeteilt werden. Eine Betrachtung der Daten auf der Ebene verschiedener Organisationseinheiten, wie z.B. verschiedene Abteilungen einer Klinik, kann wertvolle Informationen vor dem Hintergrund unterschiedlicher Patientenkollektive aufzeigen (SCHWEICKERT et al., 2013).

6.4 Antibiotic Stewardship

Um den gezielten, restriktiven und leitlinienkonformen Einsatz von Antibiotika verbessern zu können wurden sogenannte Antibiotic Stewardship- (ABS) Programme eingeführt. Schwerpunkt des ABS ist es, u.a. mithilfe der richtige Dosierung, Verabreichungsform und Dauer einer antibiotischen Therapie, eine für den Patienten bestmögliche antibiotische Behandlung zu erzielen (SIMON et al., 2018). Viele Studien zeigen positive Auswirkungen von ABS-Strategien in der Pädiatrie (ARAUJO DA SILVA et al., 2018; GODBOUT et al., 2018), auch für die besonders wichtige Gruppe der Breitspektrum-Antibiotika, wie z.B. Cephalosporine, Fluorchinolone, Meropenem und Piperacillin-Tazobactam (HORIKOSHI et al., 2017; KREITMEYR et al., 2017; LEE et al., 2016). Eine wichtige Grundvoraussetzung dafür ist die Zusammenstellung eines von der Klinikdirektion unmittelbar mandatierten ABS-Teams, bestehend aus einem pädiatrischen Infektiologen, Oberärzten der unmittelbaren Krankenversorgung, einem klinischen Pharmazeuten, einem klinischen Mikrobiologen, einem Krankenhaushygieniker sowie einem IT- Spezialisten (ABELE-HORN et al., 2020). Wenn die ABS Initiativen eine Zusammenarbeit mit anderen Facharztgruppen erfordern (Kinderchirurgie, Kinderurologie, HNO usw.), sind Vertreter dieser Fachgebiete bei der Erstellung von internen Standards

³ <http://www.dimdi.de/static/de/amg/atcddd/index.htm>

für die Diagnostik und Therapie von Infektionen zu beteiligen. Des Weiteren ist es wichtig, die Therapie nur bei gegebener Indikation zu beginnen, diese regelmäßig kritisch zu hinterfragen, den neuesten diagnostischen Erkenntnissen anzupassen (Deeskalation) sowie möglichst schnell auf eine orale Antibiotikatherapie (Sequenztherapie) umzustellen. Die Bereitstellung hausinterner Leitlinien, regelmäßiger infektiologischer Visiten und Fortbildungen, Restriktion von Reserveantibiotika sowie Rückmeldung über Antiinfektiva-Surveillance-Daten sind komplementäre Maßnahmen in ABS-Programmen und können dazu beitragen, einen langfristig restriktiveren Einsatz von Antibiotika zu erreichen (BERNER et al., 2018; DE WITH et al., 2019; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), 2018).

7 FRAGESTELLUNG

Aufgrund des dargestellten Hintergrunds und der vom Gesetzgeber geforderten Überwachung des Antibiotikaverbrauchs soll dieses interne Audit der Erfassung des Antibiotikaverbrauchs und damit der internen Qualitätssicherung des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin an der Universitätsklinik des Saarlandes dienen. Die Auswertung über einen Zeitraum von 5 Jahren sollte dazu genutzt werden, langfristige Trends im Antibiotikaverbrauch zu erkennen und zu analysieren sowie Ansatzpunkte für gezielte Interventionen im Sinne des Antibiotic Stewardship (ABS) in der Pädiatrie zu liefern. Die abteilungsbezogene Auswertung sollte zusätzlich eine genauere Analyse des Antibiotikaverbrauchs vor dem Hintergrund unterschiedlicher Patientenkollektive und perspektivisch auch den Vergleich mit anderen Universitätskliniken für Kinder- und Jugendmedizin ermöglichen.

Des Weiteren sollten die zwei verschiedenen Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage zur Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in der Pädiatrie verglichen werden mit dem Ziel, weitere Informationen für zukünftige Auswertungen zu liefern.

Diese monozentrische Auswertung kann einer multizentrischen, vergleichenden Auswertung aller am IQVIA System teilnehmenden Kinderkliniken in Deutschland den Weg bereiten.

8 MATERIAL UND METHODIK

Dieses interne Audit wurde an der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt. Die Kinderklinik behandelt Patienten von 0-18 Jahren und verfügt über 4 Stationen der Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie (Intensivstation KK01, Neonatologie KK02, Neuropädiatrie KK04, Allgemeinpädiatrie KK07), eine Station der Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (KK05) sowie über eine Station der Klinik für Pädiatrische Kardiologie (KK03). Insgesamt verfügt die Kinderklinik über 88 stationäre Betten.

8.1 Datenbasis

Die Datenbasis für dieses Audit wurde über das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA⁴ bezogen, an dem die Klinikapotheke des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) seit 2014 teilnimmt. PREMAX® AVS von IQVIA erhält von seinen Partnerkrankenhäusern jeweils zur Mitte eines Monats über eine Standardschnittstelle der verwendeten Materialwirtschaftssoftware die Arzneimittelverbrauchsdaten des Vormonats. Die Verbrauchsdaten entsprechen hier der von der Apotheke an die jeweilige Organisationseinheit (Kostenstelle) ausgelieferte Menge des entsprechenden Antibiotikums in Milligramm (mg). Die übermittelten Verbrauchsdaten werden von PREMAX® AVS von IQVIA ausgewertet und per Onlineportal den berechtigten Mitarbeitern im Krankenhaus zur Verfügung gestellt. Dank der Produktidentifizierung durch IQVIA sind Vergleiche zu anderen Partnerkrankenhäusern möglich. Zu den Auswertungen und Benchmarks gehört insbesondere auch eine Auflistung der verbrauchten Antiinfektiva, die gemäß den Empfehlungen des Robert Koch Instituts erfolgt (SCHWEICKERT et al., 2013).

Für dieses retrospektive Audit wurden die Arzneimittelverbrauchsdaten der Klinikapotheke des UKS für Antibiotika zur systemischen Anwendung (J01) in der Kinderklinik in Homburg im Zeitraum vom 1. Januar 2014 bis zum 31. Dezember 2018 über PREMAX® AVS von IQVIA zur Verfügung gestellt. Zusätzlich wurden folgende Antibiotika eingeschlossen: Rifampicin (J04AB02); die intestinalen Antibiotika Vancomycin oral (A07AA09), Rifaximin (A07AA11) und Fidaxomicin (A07AA12) sowie Metronidazol oral und rectal (P01AB01). In Anhang 17.1 Tabelle 15 sind alle im Datensatz von PREMAX® AVS von IQVIA aufgeführten Antibiotika aufgelistet.

IQVIA fasst die Verbrauchsdaten unterschiedlicher Darreichungsformen (u.a. parenteral, oral, rektal) eines Antibiotikums zusammen. Die monatlichen Verbrauchsdaten werden zu Quartalen zusammengefasst und umfassen die exakten Produktbezeichnungen, die Mengen (in mg), die berechneten DDD (anhand der deutschen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben (GKV-ARZNEIMITTELINDEX IM WISSENSCHAFTLICHEN INSTITUT DER AOK (WIDO), 2019), die

⁴ <https://www.iqvia.com/de-de/locations/germany/uber-uns>

stationären Patiententage der jeweiligen klinischen Organisationseinheit für jedes Quartal, den IQVIA PG-Code (entspricht der ATC-Klassifizierung (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020b)) und die Kostenstellen, auf welche die Arzneimittel gebucht wurden. Kostenstellen entsprechen dabei klinischen Organisationseinheiten (z.B. Neonatologie, Pädiatrische Onkologie) oder einzelnen Stationen. Individuelle Patientendaten sind in der Materialwirtschaft nicht hinterlegt. Der individuelle, anhand von Patientendaten evaluierte tatsächliche Verbrauch der Antiinfektiva ist nicht Gegenstand dieses Audits.

In der Datenbank werden folgende Organisationseinheiten (Kostenstellen) unterschieden:

- KK01 Intensivstation
- KK02 Neonatologie
- KK03 Kinderkardiologie
- KK04 Neuropädiatrie
- KK05 Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
- KK07 Allgemeinpädiatrie

Die Kostenstellen Neonatologie (KK02), Neuropädiatrie (KK04) und Allgemeinpädiatrie (KK07) wurden in diesem Audit zur Abteilung Allgemeinpädiatrie zusammengefasst.

Zusätzlich zu den Daten des digitalen Auswertungsportals PREMAX® AVS von IQVIA wurden von der Universitätsklinik des Saarlandes Daten über den abteilungsbezogenen Case Mix Index (CMI) der Kinderklinik zur Auswertung bereitgestellt (Definition siehe Tabelle 1: Definitionen). Die Daten beinhalteten den abteilungsbezogenen monatlich errechneten CMI von Januar 2017 bis Dezember 2018.

8.2 Berechnung der Defined Daily Dose (DDD)

Das digitale Auswertungsportal PREMAX® AVS von IQVIA führt die Berechnung der Tagesdosen (DDD) anhand der deutschen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben (GKV-ARZNEIMITTELINDEX IM WISSENSCHAFTLICHEN INSTITUT DER AOK (WIDO), 2019) durch. Die definierten DDD der deutschen amtlichen Fassung unterscheiden sich in wenigen Fällen von den DDD der WHO. Zusätzlich sind für einzelne Antibiotika spezielle Kinder-DDD definiert, die zur Berechnung verwendet wurden. In Anhang 17.2 (Tabelle 16) sind alle Antibiotika aufgelistet, bei welchen sich die DDD der deutschen amtlichen Fassung von den DDD der WHO unterscheiden.

Die Berechnung und Auswertung der Verbrauchsdaten in Tagesdosen (DDD) und der Verbrauchsdichte DDD/100 Patiententage (im Folgenden: DDD/100 Tage bzw. g/100 Tage) erfolgte in diesem Audit hingegen anhand der ATC / DDD-Klassifikation der WHO (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020a), um u.a. einen internationalen Vergleich gewährleisten zu können. Deshalb wurde für alle in diesem Audit eingeschlossenen Antibiotika, bei welchen sich die Berechnung der DDD der deutschen amtlichen Fassung von der der WHO unterschied

(Anhang 17.2 Tabelle 16) eine neue Berechnung der Tagesdosen mithilfe der Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) / Defined Daily Dose (DDD)-Klassifikation der WHO (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2018) durchgeführt. Dafür wurde der quartalsweise Gesamtverbrauch des Antibiotikums in g durch das von der WHO definierte DDD dividiert.

Die Berechnung war für alle Antibiotika, die nur in einer Darreichungsform (parenteral oder oral) verabreicht wurden sowie für alle Antibiotika, für welche trotz verschiedener Darreichungsformen das jeweils gleiche DDD definiert war, möglich. Ebenso erfolgte die Berechnung für alle Antibiotika, deren Defined Daily Dose ausschließlich mit der Kinder-DDD einer Darreichungsform der deutschen amtlichen Fassung berechnet wurde.

Mit den verfügbaren Daten war die Berechnung der DDD anhand der ATC / DDD-Klassifikation der WHO für alle Antibiotika, die in unterschiedlichen Darreichungsformen verabreicht wurden und deren DDD sich aufgrund dessen unterschied, nicht möglich. Der Grund dafür war, dass die Ausgangsdaten von PREMAX® AVS von IQVIA (Apothekendaten) den Gesamtverbrauch aller Darreichungsformen eines Antibiotikums in g darstellten. Dadurch war eine Unterscheidung, wie viel g des Antibiotikums oral und wie viel g parenteral gegeben wurde nicht mehr möglich und damit auch keine Berechnung der Tagesdosen (DDD) anhand der ATC / DDD-Klassifikation der WHO, sofern unterschiedliche DDD pro Darreichungsform definiert waren. Ebenso war dies der Fall, wenn für die Berechnung der DDD eines Antibiotikums Kinder- und Erwachsenen-DDD gemischt wurden. Die DDD folgender fünf Antibiotika konnten aufgrund dessen nicht entsprechend der WHO berechnet werden und wurden deswegen aus allen deskriptiven und statistischen Berechnungen dieses Audits ausgeschlossen: Azithromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Erythromycin, Sulfamethoxazol plus Trimethoprim (Anhang 17.2 Tabelle 16). Lediglich in Kapitel 9.1 „Gesamtverbrauch der Kinderklinik“ wurden diese zum Vergleich in die Berechnung des Gesamtverbrauchs miteinbezogen.

8.3 Zielparameter

Der IQVIA-Datensatz wurde verwendet, um folgende Zielparameter zu erfassen:

- Der Verbrauch ausgewählter Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen in g pro 100 Patiententage (g/100 Tage).
- Der Verbrauch ausgewählter Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen in Defined Daily Doses (DDD) pro 100 Patiententage (DDD/100 Tage). Dieser Zielparameter diene zur Korrelation mit dem Verbrauch in g/100 Patiententage und zum Vergleich mit anderen Studien, in denen die DDD die relevante Maßeinheit waren.
- Exemplarische Darstellung des Verbrauchs ausgewählter Cephalosporine in Recommended Daily Dose (RDD) pro 100 Patiententage (RDD/100 Tage). Dieser Zielparameter diene zur Gegenüberstellung mit dem Verbrauch in DDD/100 Tage.

- Die Berechnung folgender Verbrauchsquotienten mit den Verbrauchsdaten in g/100 Tage:

1. Penicillin / Cephalosporin-Quotient (PC-Quotient)

$$PC_{Quotient} = \frac{\text{Benzylpenicillin (J01CE01) + Ampicillin (J01CA01) + Flucloxacillin (J01CF05)} \\ \text{+ Ampicillin – Sulbactam (J01CR01) + Piperacillin (J01CA12)} \\ \text{+ Piperacillin – Tazobactam (J01CR05)}}{\text{Cefuroxim (J01DC02) + Cefotaxim (J01DD01) + Ceftriaxon (ATC J01DD04)} \\ \text{+ Ceftazidim (ATC J01DD02) + Cefepim (ATC J01DE01)}}$$

2. Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient (BC-Quotient)

$$BC_{Quotient} = \frac{\text{Ampicillin – Sulbactam (J01CR01) + Piperacillin (J01CA12)} \\ \text{+ Piperacillin – Tazobactam (J01CR05) + Cefuroxim (ATC J01DC02)} \\ \text{+ Cefotaxim (J01DD01) + Ceftriaxon (J01DD04)} \\ \text{+ Ceftazidim (J01DD02) + Cefepim (J01DE01)}}{\text{Meropenem (J01DH02) + Imipenem (J01DH51) + Ertapenem (J01DH03)}}$$

Außerdem sollte mithilfe der Daten über den abteilungsbezogenen Case Mix Index (CMI) der Kinderklinik untersucht werden, ob zwischen den CMI-Werten und den Ausgabemengen für das Reservepräparat Piperacillin-Tazobactam (exemplarisch) in g/100 Tage eine signifikante Korrelation besteht.

8.4 Verarbeitung der IQVIA-Daten

Die Daten wurden in Microsoft Excel™ Office 365 überführt und den vier zu betrachtenden Abteilungen (Intensivstation, Allgemeinpädiatrie, Kinderkardiologie sowie Hämatologie und Onkologie) zugeordnet. Der quartalsweise Verbrauch der Kostenstellen Neonatologie (KK02), Neuropädiatrie (KK04) und Allgemeinpädiatrie (KK07) wurden zur Abteilung Allgemeinpädiatrie wie folgt zusammengefasst: Wenn das gleiche Antibiotikum in einem Quartal in mehr als einer Abteilung eingesetzt wurde, erfolgte eine Addition der Wirkstoffmengen in mg und der berechneten DDD des Antibiotikums. Die quartalsweisen Patiententage der drei Abteilungen wurden ebenfalls für jedes Quartal summiert.

In allen Abteilungen wurde die Wirkstoffmenge in mg und die DDD von Vancomycin parenteral (J01XA01) und Vancomycin oral (A07AA09)⁵ zu einem Quartals-Verbrauchswert zusammengefasst. Dasselbe erfolgte für das Antibiotikum Metronidazol parenteral (J01XD01) und Metronidazol oral /

⁵ Indikation: *Clostridium difficile* assoziierte Erkrankung

rektal (P01AB01). Zur Vervollständigung der Daten wurde bei Nichtverwenden eines Antibiotikums in einem Quartal eine Leerzeile eingefügt.

Im nächsten Schritt erfolgte die Berechnung der Verbrauchsichten in g/100 Tage und DDD/100 Tage. Hierbei sind drei unterschiedliche Fälle zu berücksichtigen:

1. Abteilungsbezogene Quartals-Verbrauchsichten

Die Berechnung der Quartals-Verbrauchsichten erfolgte folgendermaßen:

$$\text{Quartals – Verbrauchsichte} = \frac{\text{quartalsweise Wirkstoffmenge in g bzw. DDD}}{\text{Anzahl der Patiententage des Quartals} * 100}$$

Die quartalsweise Wirkstoffmenge und die Anzahl der Patiententage des Quartals bezogen sich dabei auf die jeweilige Abteilung. Die abteilungsbezogenen Quartals-Verbrauchsichten wurden anschließend für die statistischen Auswertungen in das Statistikprogramm SPSS überführt (siehe Abschnitt Material und Methodik, Kapitel 8.5 „Statistische Verfahren“).

2. Abteilungsbezogene Jahres-Verbrauchsichten

Für die Berechnung der abteilungsbezogenen Jahres-Verbrauchsichten wurden die quartalsweisen Wirkstoffmengen in g bzw. DDD jedes Antibiotikums zu Jahresverbrauchswerten summiert. Anschließend erfolgte die Berechnung der Jahres-Verbrauchsichten wie folgt:

$$\text{Jahres – Verbrauchsichte} = \frac{\text{jährliche Wirkstoffmenge in g bzw. DDD}}{\text{Anzahl der Patiententage des Jahres} * 100}$$

Die jährliche Wirkstoffmenge und die Anzahl der Patiententage des Jahres bezogen sich dabei auf die jeweilige Abteilung. Die abteilungsbezogene Auswertung erfolgte für ausgewählte Antibiotika-Untergruppen und Leitsubstanzen (Anhang 17.1). Hierfür wurden die Jahres-Verbrauchsichten der einzelnen Antibiotika in g/100 Tage und DDD/100 Tage zu Untergruppen summiert. Aufgrund der Fülle an Informationen konnten nicht alle Antibiotika in der abteilungsbezogenen Auswertung berücksichtigt werden. Die Auswahl der wichtigsten Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen erfolgte in Rücksprache mit der Projektleitung. Eingeschlossen wurden folgende Antibiotikagruppen: Penicilline, Cephalosporine, Carbapeneme, Fluorchinolone, Aminoglykoside, Glykopeptide sowie Linezolid. Alle weiteren Antibiotika, die in diesem Audit nicht abteilungsbezogen ausgewertet wurden, sind unter der Gruppe „Sonstige“ im Anhang 17.1 aufgeführt.

3. Jährliche Gesamt-Verbrauchsichten

Für die Berechnung des jährlichen Gesamtverbrauchs der Kinderklinik wurde mithilfe des Statistikprogramms SPSS die jährliche Gesamtwirkstoffmenge aller Antibiotika in g bzw. DDD abteilungsunabhängig ermittelt. Die Berechnung der Gesamt-Verbrauchsichte erfolgte folgendermaßen:

$$\text{Gesamt – Verbrauchsichte} = \frac{\text{jährliche Gesamtwirkstoffmenge in g bzw. DDD}}{\text{jährliche Gesamtanzahl der Patiententage} * 100}$$

Die jährliche Gesamtwirkstoffmenge und Gesamtanzahl der Patiententage bezogen sich dabei auf die gesamte Kinderklinik (alle vier Abteilungen). Zusätzlich wurden die Antibiotika mithilfe des Statistikprogramms SPSS anhand der ATC-Klassifikation gruppiert (Anhang 17.1 „Antibiotika nach ATC- und Untergruppen“). In einer zweiten Berechnung des jährlichen Gesamtverbrauchs der Kinderklinik (im Folgenden als Antibiotikaverbrauch (2) bezeichnet) wurden zusätzlich alle Antibiotika miteingeschlossen, bei welchen die Berechnung der DDD nach der WHO nicht möglich war (siehe Kapitel 8.2). Dies ermöglicht eine bedingte Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen anderer Studien.

Eine Auflistung der jährlichen sowie der abteilungsbezogenen Patiententage ist in Anhang 17.4 aufgeführt.

Für die graphische Darstellung wurde der Verbrauch in g/100 Tage und DDD/100 Tage in Liniendiagrammen mit zwei unterschiedlich skalierten Achsen aufgetragen (eine Achse für den Verbrauch in g/100 Tage und die andere für die Verbrauchswerte in DDD/100 Tage). Hierbei ist zu beachten, dass es aufgrund der unterschiedlichen Skalierungen zu Abbildungsfehlern der Kurvenverläufe kommen kann. Deshalb sollten zusätzlich die in Anhang 17.5 hinterlegten Wertetabellen berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurden Liniendiagramme für den Vergleich des Verbrauchs ausgewählter Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen zwischen den Abteilungen erstellt sowie der kumulative Gesamtverbrauch der Jahre 2014 bis 2018 errechnet und in Säulendiagrammen graphisch dargestellt.

Der jährliche Verbrauch ausgewählter Cephalosporine wurde exemplarisch zusätzlich in RDD/100 Tage nach den Freiburger Leitlinien (DE WITH et al., 2009; KÜPPERS A, 2011) berechnet und dem Verbrauch in DDD/100 Tage gegenübergestellt. Die ausgewählten Cephalosporine wurden in diesem Fall mit einem Stern (*) gekennzeichnet. Zu den Cephalosporinen* zählten in diesem Audit: Cefaclor, Cefuroxim, Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim und Cefepim (siehe Anhang 17.1). Des Weiteren erfolgten die Berechnung und Auswertung der Verbrauchsquotienten (Definition siehe Material und Methoden; Kapitel 8.3).

Die monatlichen CMI-Daten wurden zu Quartalsmittelwerten zusammengefasst und durch den quartalsweisen Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam dividiert. Der Verlauf des Quotienten wurde graphisch mithilfe von Liniendiagrammen dargestellt.

8.5 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde von Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik (IMBEI) am Universitätsklinikum des Saarlandes unterstützt. Dafür wurden die IQVIA-Daten in das Statistikprogramm SPSS™ (IBM SPSS Statistics, Version 25, Campuslizenz medizinische Fakultät Homburg) überführt. Alle statistischen Auswertungen wurden mit den Quartals-Verbrauchswerten durchgeführt. Es wurden folgende statistische Auswertungen durchgeführt:

- Deskriptive Verfahren wie u.a. die Berechnung prozentualer Abweichungen und des Medians.
- Die lineare Regression, um die Verbrauchsdaten auf signifikante Einflüsse der Variablen „Jahr“ und „Kostenstelle“ auf den Antibiotikaverbrauch zu untersuchen.
- Korrelation nach Spearman der Messeinheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage.
- Korrelation nach Spearman des quartalsweise gemittelten CMI mit dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam in g/100 Tage und DDD/100 Tage.
- Korrelation nach Spearman und Pearson (bei < 6 Fälle) des Verbrauchs der Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage.

Die lineare Regression ist ein statistisches Verfahren, das den linearen Zusammenhang einer abhängigen Variablen zu einer oder mehreren unabhängigen Variablen beschreibt, bzw. den Einfluss einer Einflussgröße X auf eine Zielvariable Y. Die Nullhypothese im vorliegenden Fall lautete: Das Jahr bzw. die Kostenstelle (= Abteilung) hat keinen signifikanten Einfluss auf den Antibiotikaverbrauch. Die Einflussvariablen (unabhängige Variablen) waren in diesem Fall die Variable „Jahr“ und die Variable „Kostenstelle“. Die Zielvariable (abhängige Variable) war der Antibiotikaverbrauch in DDD/100 Tage bzw. g/100 Tage. Der p-Wert wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Der Test wurde für jede Einflussvariable einmal mit der Zielvariablen in DDD/100 Tage und ein zweites Mal mit der Zielvariablen in g/100 Tage durchgeführt. Als Voraussetzung für die Durchführung des Tests wurde eine Mindestfallzahl von 10 Fällen pro Einflussvariable festgelegt. Wurde diese Mindestfallzahl nicht erfüllt, wurde der Test nicht durchgeführt. Die lineare Regression erfolgte für die nach ATC-Gruppen geordneten Antibiotika des Gesamtverbrauchs der Kinderklinik (nicht abteilungsbezogen) und für die verschiedenen Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen der abteilungsbezogenen Auswertung.

Für die Korrelation der nicht normalverteilten Variablen g/100 Tage bzw. DDD/100 Tage und des CMI mit dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam wurde die Korrelation nach Spearman durchgeführt. Für die Korrelation des Verbrauchs in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage wurde ab einer Fallzahl von $n = 5$ die Korrelation nach Pearson angewandt.

8.6 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über die Datenbank Medline PubMed⁶. Im ersten Teil der Suche wurden folgende Medical Subject Headings (MeSH) in verschiedenen Kombinationen verwendet: anti-bacterial-agents, pediatrics, pharmacy, clinical pharmacy information system und drug utilization. Der zweite Teil der Suche bestand aus der Textwortsuche mit folgenden Suchbegriffen: antibiotics, antimicrobial use / -resistance / -utilization and -consumption, antimicrobial stewardship, defined daily doses, inpatients und measurements.

In Abbildung 1 ist ein Fließschema über die Literaturrecherche aufgeführt. Insgesamt wurden unter Verwendung der oben genannten Suchbegriffe 1299 Zitate auf PubMed identifiziert. Zusätzlich wurden 16 Zitate aus Literaturverzeichnissen von Übersichtsarbeiten und Metaanalysen miteinbezogen. Anhand von Titel und Abstract wurden 309 Zitate ausgewählt. 138 Zitate wurden aus vorbestehenden Literaturlisten des Tutors hinzugefügt. Nach Ausschluss von Duplikaten und Überprüfung des Volltextes wurden 284 Zitate in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote™ X7 für Windows überführt. Anhand der Zitate in EndNote wurde ein thematisch strukturiertes Literaturverzeichnis erstellt.

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

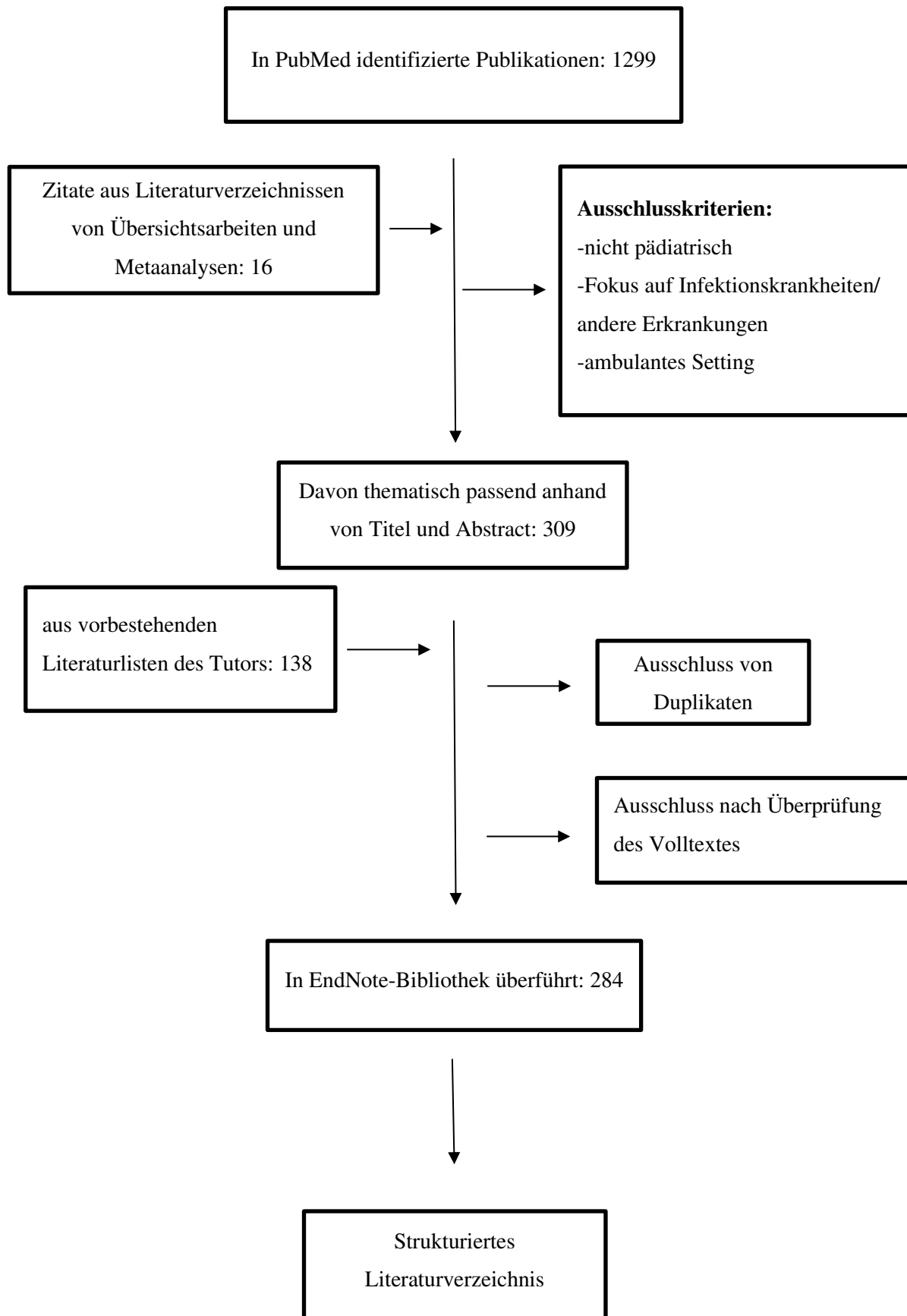


Abbildung 1: Fließschema Literatursuche

8.7 Ethische Aspekte

Im abteilungsbezogenen Bestellablauf der Apotheke - und damit auch im Datensatz von PREMAX® AVS von IQVIA - wurden keine Patientendaten hinterlegt. Rückschlüsse auf einzelne Patienten sind damit unmöglich. Am 20.12.2018 erfolgte durch Prof. Dr. Simon eine projektbezogene Anfrage bei der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes. Die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes bestätigte in einem Schreiben vom 07.01.2019 (Anhang 17.8), dass für das anliegende interne Audit kein Votum der Ethikkommission erforderlich sei.

9 ERGEBNISSE

9.1 Gesamtverbrauch der Kinderklinik

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse des Gesamtverbrauchs an Antibiotika der Jahre 2014 bis 2018 der Kinderklinik Homburg dargestellt. Der Verbrauch der vier stationären Abteilungen Intensivstation, Kardiologie, Allgemeinpädiatrie und Onkologie und Hämatologie wurde dabei zusammengefasst. Die zugehörigen Wertetabellen, die Auflistung der Verbrauchswerte nach ATC-Gruppen sowie die Ergebnisse der statistischen Auswertung sind in Anhang 17.5 aufgeführt.

Abbildung 2 und Abbildung 3 zeigen den jährlichen Gesamtverbrauch an Antibiotika in g/100 Tage und DDD/100 Tage. Abbildung 2 stellt den Gesamtverbrauch aller Antibiotika, bei welchen die Berechnung der DDD nach der ATC / DDD-Klassifikation der WHO möglich war, dar, im Folgenden als Antibiotikaverbrauch (1) bezeichnet. In Abbildung 3 hingegen sind zusätzlich alle Antibiotika miteingeschlossen, bei welchen die Berechnung der DDD nach der WHO nicht möglich war, im Folgenden als Antibiotikaverbrauch (2) bezeichnet (siehe Anhang 17.2 und Material und Methoden 8.2 „Berechnung der Defined Daily Dose (DDD)“).

Insgesamt wurden in den vier Abteilungen der Kinderklinik pro Jahr zwischen 22944 (2018) und 24644 (2014) Patiententage verzeichnet. Der Gesamtverbrauch in g/100 Tage erreicht 2015 ein Minimum mit einem Verbrauch von 77,6 g/100 Tage und im Jahr 2017 ein Maximum mit 104,6 g/100 Tage (Abbildung 2). Insgesamt zeigt sich zwischen 2014 und 2018 eine prozentuale Zunahme um + 18% (g/100 Tage). Im Vergleich liegt der minimale Gesamtverbrauch in DDD/100 Tage im Jahr 2014 bei 27,1 DDD/100 Tage und der maximale Verbrauch im Jahr 2017 bei 33,3 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ist eine prozentuale Zunahme des Verbrauchs um + 11% in DDD/100 Tage zu beobachten. In Abbildung 3 beträgt der Antibiotikaverbrauch im Jahr 2014 88,1 g/100 Tage bzw. 35,6 DDD/100 Tage. Im Jahr 2018 werden 103,0 g/100 Tage bzw. 37,5 DDD/100 Tage verzeichnet. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme zwischen 2014 und 2018 um + 17% (g/100 Tage) bzw. + 5% (DDD/100 Tage).

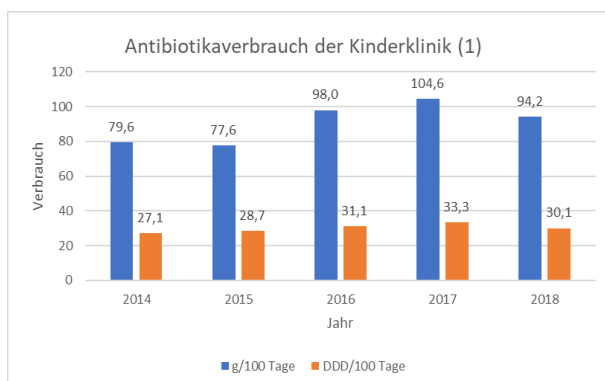


Abbildung 2: Antibiotikaverbrauch der Kinderklinik (1)

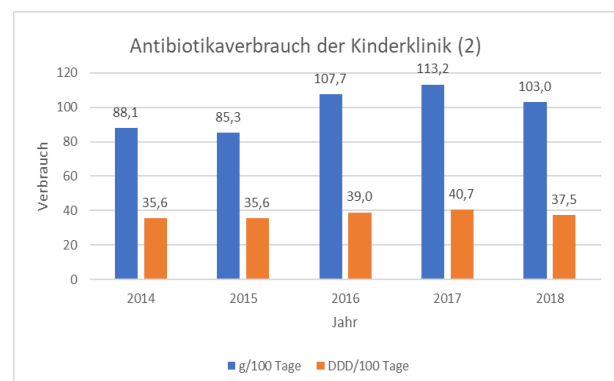


Abbildung 3: Antibiotikaverbrauch der Kinderklinik (2)

(1): Antibiotika, bei welchen DDD-Berechnung nach WHO möglich war.

(2): wie (1) inklusive Antibiotika, bei welchen DDD-Berechnung nach WHO nicht möglich war.

Die lineare Regression ergibt keine statistisch signifikanten Ergebnisse für den Gesamtverbrauch der Kinderklinik sowie für den Antibiotikaverbrauch der einzelnen ATC-Gruppen (Anhang 17.5.1).

Abbildung 4 und Abbildung 5 zeigen den Gesamtverbrauch (1) der vier verschiedenen Abteilungen in g/100 Tage und DDD/100 Tage. Es ist zu erkennen, dass die Abteilung der Onkologie und Hämatologie in allen Jahren den höchsten Jahresgesamtverbrauch verzeichnet. Zwischen den Jahren 2014 und 2018 kann in den Abteilungen Intensivstation, Kardiologie und Allgemeinpädiatrie für beide Einheiten ein zunehmender Trend des Antibiotikaverbrauchs beobachtet werden. Die Abteilung Onkologie und Hämatologie verzeichnet hingegen eine prozentuale Abnahme um - 21% in g/100 Tage bzw. + 9% in DDD/100 Tage ($p > 0,05$).

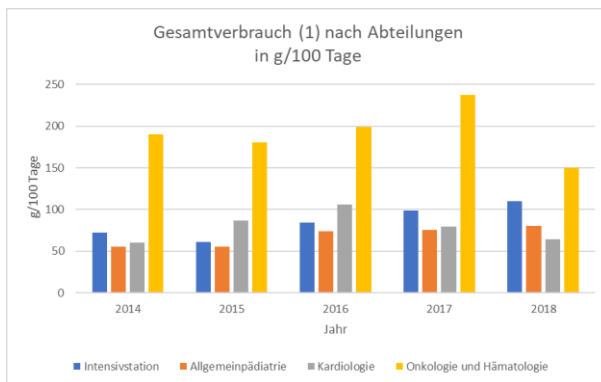


Abbildung 4: Gesamtverbrauch (1) nach Abteilungen in g/100 Tage

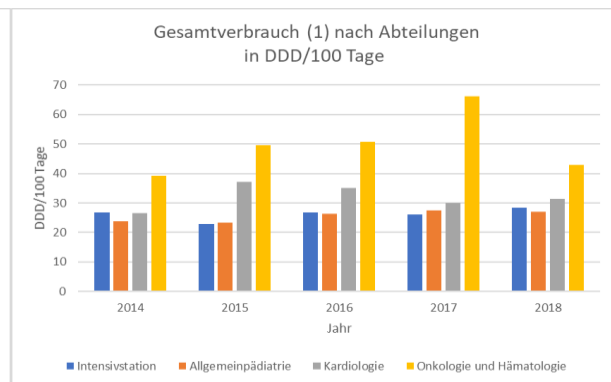


Abbildung 5: Gesamtverbrauch (1) nach Abteilungen in DDD/100 Tage

Die lineare Regression zeigt bei Verwendung der abhängigen Variablen „g/100 Tage“ einen signifikanten Einfluss der Kostenstellen Intensivstation ($b= 2,404$; $p < 0,01$; 95%-KI: 0,632; 4,176) und Onkologie und Hämatologie ($b= 4,996$; $p < 0,01$; 95%-KI: 3,396; 6,597) auf den Antibiotikaverbrauch in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie. Der Antibiotikaverbrauch der Intensivstation liegt im Durchschnitt um 2,404 g/100 Tage über dem Verbrauch der Allgemeinpädiatrie (Referenzkostenstelle). Die Abteilung Onkologie und Hämatologie hat einen im Durchschnitt um 4,996 g/100 Tage höheren Verbrauch als die Allgemeinpädiatrie.

Derselbe Test zeigt für die abhängige Variable „DDD/100 Tage“ signifikante Einflüsse aller drei Kostenstellen (Intensivstation, Kardiologie und Onkologie und Hämatologie) auf den Antibiotikaverbrauch in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie. Die Intensivstation verzeichnet einen im Durchschnitt um 0,570 DDD/100 Tage höheren Verbrauch ($p < 0,01$; 95%-KI: 0,241; 0,900), die Kardiologie um 0,704 DDD/100 Tage ($p < 0,01$; 95%-KI: 0,385; 1,022) und die Onkologie um 1,035 DDD/100 Tage ($p < 0,01$; 95%-KI: 0,737; 1,333).

9.2 Abteilungsbezogene Auswertung

Die abteilungsbezogene Auswertung analysiert den Jahresverbrauch (in g/100 Tage und DDD/100 Tage) verschiedener Antibiotikauntergruppen und Leitsubstanzen in den vier Abteilungen über den Zeitraum von 2014 bis 2018. Dabei wurde der longitudinale Verlauf des Verbrauchs graphisch mithilfe von Liniendiagrammen dargestellt. Die zu den Diagrammen gehörigen Wertetabellen sind in Anhang 17.5 nachzulesen. Die lineare Regression wurde für alle aufgeführten Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen durchgeführt. Signifikante Ergebnisse sind an den entsprechenden Stellen beschrieben, nicht signifikante Ergebnisse ($p > 0,05$) sind nicht aufgeführt.

9.2.1 Intensivstation (KK01)

Die Liniendiagramme des longitudinalen Verlaufs des Antibiotikaverbrauchs sind in Kapitel 9.2.1.4 „Abbildungen der Abteilung Intensivstation (KK01)“ aufgeführt.

9.2.1.1 Penicilline

Die longitudinale Auswertung des kumulativen Gesamtverbrauchs der Penicilline (Abbildung 6) zeigt einen ansteigenden Trend des Verbrauchs von 2014 bis 2018. Im Jahr 2015 ist der Verbrauch mit 20,9 g/100 Tage am niedrigsten, im Jahr 2018 werden hingegen 65,1 g/100 Tage verbraucht. Betrachtet man den Verbrauch in DDD/100 Tage liegt der niedrigste Verbrauch im Jahr 2014 bei 3,4 DDD/100 Tage und der höchste Verbrauch im Jahr 2017 bei 7,5 DDD/100 Tage. Insgesamt lässt sich zwischen den Jahren 2014 und 2018 ein zunehmender Trend um + 166% (g/100 Tage) bzw. + 107% (DDD/100 Tage) beobachten.

Abbildung 7 zeigt den Verbrauch von Penicillin G und V. Im Vergleich der Jahre ist ein besonders hoher Verbrauch von Penicillin G und V im Jahr 2017 mit 4,1 g/100 Tage bzw. 1,1 DDD/100 Tage zu erkennen. Im Jahr 2018 sinkt der Verbrauch wieder auf 0,5 g/100 Tage (0,25 DDD/100 Tage). Zwischen 2014 und 2018 lässt sich insgesamt ein geringfügiger Anstieg des Verbrauchs von 0,13 g/100 Tage bzw. 0,04 DDD/100 Tage (2014) auf 0,5 g/100 Tage bzw. 0,25 DDD/100 Tage (2018) beobachten. Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 0,5 g/100 Tage bzw. 0,15 DDD/100 Tage.

Abbildung 9 zeigt den Verbrauch an Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor (Ampicillin-Sulbactam und Sultamicillin). Ab 2014 ist ein aufsteigender Trend verzeichnet, im Jahr 2017 wird ein maximaler Verbrauch von 21,3 g/100 Tage (3,6 DDD/100 Tage) dokumentiert. Im Gegensatz dazu werden von der Gruppe der Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor (Abbildung 8) 2014 bis 2016 keine Antibiotika verwendet. Im Jahr 2017 und 2018 werden 0,7 und 0,6 g/100 Tage (0,12 und 0,11 DDD/100 Tage) verbraucht.

Die graphische Darstellung des Verbrauchs an Flucloxacillin (Abbildung 10) zeigt einen ansteigenden Trend zwischen 2014 und 2016 auf ein Maximum im Jahr 2016 von 1,5 g/100 Tage bzw. 0,8 DDD/100 Tage. Im Jahr 2017 und 2018 sinkt der Verbrauch wieder jährlich ab. Im Jahr 2018 werden 0,6 g/100 Tage bzw. 0,3 DDD/100 Tage dokumentiert.

Der Verbrauch von Piperacillin (ohne Tazobactam) ist in Abbildung 11 dargestellt. Die Verbrauchswerte steigen von 0,0 g/100 Tage und DDD/100 Tage im Jahr 2014 auf einen maximalen Verbrauch im Jahr 2017 von 5,7 g/100 Tage (0,4 DDD/100 Tage) an. 2018 sinkt der Verbrauch um - 56% im Vergleich zum Vorjahr auf 2,5 g/100 Tage (0,2 DDD/100 Tage).

In Abbildung 12 ist der Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam dargestellt. Im Jahr 2015 wird kein Piperacillin-Tazobactam auf der Intensivstation verbraucht. In den folgenden drei Jahren steigt der Verbrauch jährlich an. Im Jahr 2018 wird der maximale Verbrauch der ausgewerteten fünf Jahre mit 40,7 g/100 Tage bzw. 2,9 DDD/100 Tage verzeichnet. Zwischen 2014 und 2018 ist eine prozentuale Steigerung des Verbrauchs beider Einheiten um + 495 % zu beobachten. Die lineare Regression ergibt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Antibiotikaverbrauch ($p = 0,008$). Im Mittel nimmt der Verbrauch pro Jahr um 8,5 g/100 Tage (95%-KI: 2,64; 14,364) bzw. um 0,608 DDD/100 Tage (95%-KI: 0,189; 1,027) zu.

9.2.1.2 Cephalosporine

Der Verbrauch von Cephalosporinen der Gruppe I (Cefazolin und Cefaclor) liegt auf der Intensivstation im Jahr 2014 bei 0,11 g/100 Tage bzw. 0,11 DDD/100 Tage. 2015 bis 2018 werden keine Cephalosporine der Gruppe I verbraucht.

Abbildung 13 zeigt den Verbrauch der Cephalosporine der Gruppe II (Cefuroxim). Zu erkennen ist ein stetig ansteigender Trend des Verbrauchs ab 2015. Der maximale Verbrauch beträgt 17,6 g/100 Tage (6,1 DDD/100 Tage) im Jahr 2018. Zwischen 2014 und 2018 zeigt sich ein ansteigender Trend mit einer prozentualen Zunahme um + 22% in g/100 Tage bzw. um + 21% in DDD/100 Tage. Der relative Anteil des Cefuroxims (Gruppe II) am Gesamtverbrauch der Cephalosporine in g/100 Tage liegt 2015 bei 41% und 2017 sowie 2018 bei 70%.

Im Gegensatz zu den Cephalosporinen der Gruppe II kann bei der Gruppe III/IV im Verlauf des Beobachtungszeitraumes ein tendenziell abnehmender Trend des Verbrauchs beobachtet werden (Abbildung 14). Im Jahr 2014 werden 14,8 g/100 Tage (3,8 DDD/100 Tage) verbraucht, 2018 noch 6,4 g/100 Tage (1,6 DDD/100 Tage). Dies entspricht einer prozentualen Abnahme um - 57% (g/100 Tage) bzw. - 58% (DDD/100 Tage).

Die Cephalosporine der Gruppe V (Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam) werden über den beobachteten Zeitraum in der Abteilung Intensivstation nur im Jahr 2018 eingesetzt. Der Verbrauch liegt dabei bei 1,3 g/100 Tage (0,2 DDD/100 Tage).

Zusätzlich wurde für die Cephalosporine* (Definition siehe Kapitel 8.4; Verarbeitung der IQVIA-Daten) der Verbrauch in RDD/100 Tage berechnet und dem Verbrauch in DDD/100 Tage gegenübergestellt (Abbildung 15). Es ist zu erkennen, dass der Verbrauch in RDD/100 Tage um - 34% bis - 37% niedrigere Werte annimmt als der Verbrauch in DDD/100 Tage. Das Verhältnis zueinander wird mit dem Quotienten DDD/100 Tage geteilt durch RDD/100 Tage ermittelt. Dieser liegt zwischen 1,52 und 1,60. Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,995$ ($p < 0,01$).

9.2.1.3 Weitere Antibiotikagruppen

Die Auswertung des Verbrauchs der Carbapeneme (Abbildung 16) zeigt einen maximalen Verbrauch von 12,5 g/100 Tage im Jahr 2015 (4,3 DDD/100 Tage). Der minimale Verbrauch liegt im Jahr 2016 bei 10,8 g/100 Tage (3,6 DDD/100 Tage). Zwischen den Jahren 2014 und 2018 ist keine relevante Änderung des Verbrauchs zu beobachten. Der Anteil von Meropenem am Gesamtverbrauch der Carbapeneme liegt zwischen 94% im Jahr 2014 und 100% im Jahr 2016.

Der Verbrauch der Aminoglykoside (Abbildung 17) zeigt einen maximalen Verbrauch im Jahr 2014 von 0,5 g/100 Tage (2,0 DDD/100 Tage) und einen minimalen Verbrauch im Jahr 2015 von 0,3 g/100 Tage (1,3 DDD/100 Tage). Der Median der Jahresverbrauchswerte der Jahre 2014 bis 2018 liegt bei 0,4 g/100 Tage bzw. 1,6 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 kann ein abnehmender Trend mit einer prozentualen Abnahme um - 26% (g/100 Tage) bzw. - 19% (DDD/100 Tage) beobachtet werden.

Der Verbrauch der Fluorchinolone zeigt zwischen den Jahren 2014 und 2018 einen abnehmenden Trend um - 27% (g/100 Tage) bzw. um - 22% (DDD/100 Tage). Der höchste Verbrauch liegt im Jahr 2014 bei 3,0 g/100 Tage bzw. 3,1 DDD/100 Tage. Der niedrigste Verbrauch wird 2017 mit 1,5 g/100 Tage (1,7 DDD/100 Tage) verzeichnet (Abbildung 18).

Die Auswertung der Glykopeptide stellt deutliche Unterschiede zwischen dem Kurvenverlauf in g/100 Tage und DDD/100 Tage dar (Abbildung 19). Der Verbrauch in g/100 Tage zeigt größere Schwankungen zwischen minimal 2,3 g/100 Tage (2015) und maximal 4,0 g/100 Tage (2016). Bei dem Verbrauch in DDD/100 Tage hingegen sind geringere Schwankungen zwischen 3,1 (2017) und 4,0 (2016) DDD/100 Tage zu erkennen. Der Median der Jahresverbrauchswerte der Jahre 2014 bis 2018 liegt bei 2,6 g/100 Tage bzw. 3,5 DDD/100 Tage. Auch die prozentuale Zunahme zwischen 2014 und 2018 zeigt Unterschiede. Der Verbrauch in g/100 Tage zeigt einen ansteigenden Trend um + 49%, der Verbrauch in DDD/100 Tage hingegen um lediglich + 10%.

Der Verbrauch des Reserveantibiotikums Linzeolid der Intensivstation ist in Abbildung 20 dargestellt. Im Jahr 2015 wird ein Maximum von 0,8 g/100 Tage (0,7 DDD/100 Tage) verbraucht. Im Jahr 2017 wird hingegen kein Linezolid verwendet. Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 0,25 g/100 Tage bzw. 0,21 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ergibt sich ein geringfügig abnehmender Trend des Verbrauchs beider Einheiten um - 11%.

9.2.1.4 Abbildungen der Abteilung Intensivstation (KK01)

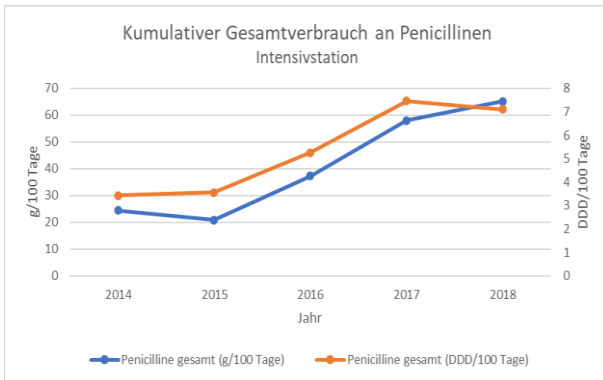


Abbildung 6: Intensivstation; Kumulativer Gesamtverbrauch an Penicillinen

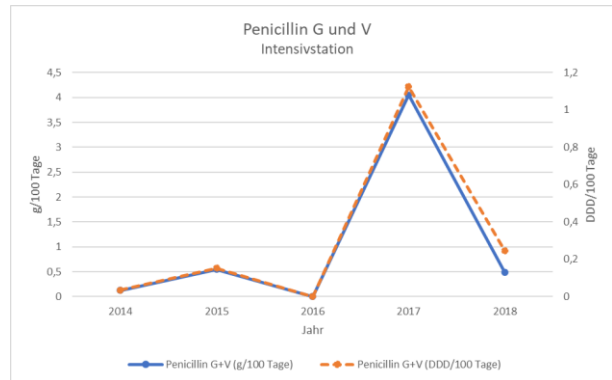


Abbildung 7: Intensivstation; Penicillin G und V

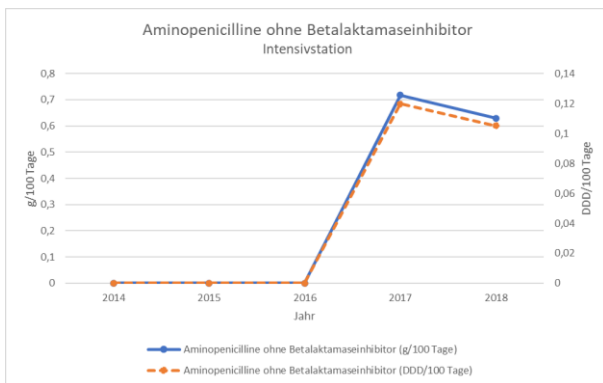


Abbildung 8: Intensivstation; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor

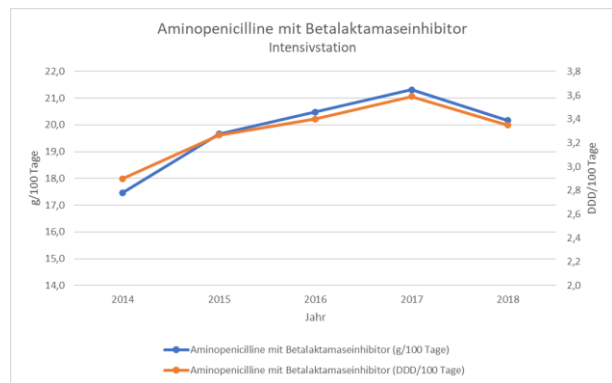


Abbildung 9: Intensivstation; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

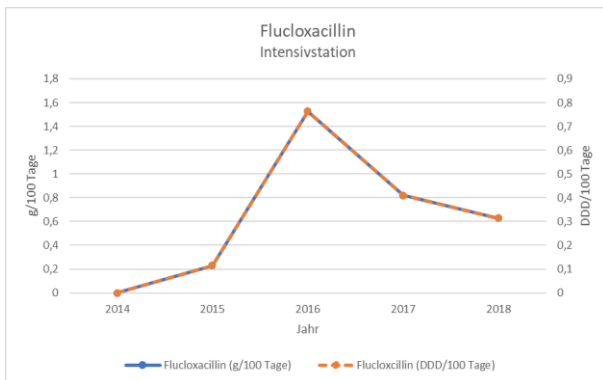


Abbildung 10: Intensivstation; Flucloxacillin

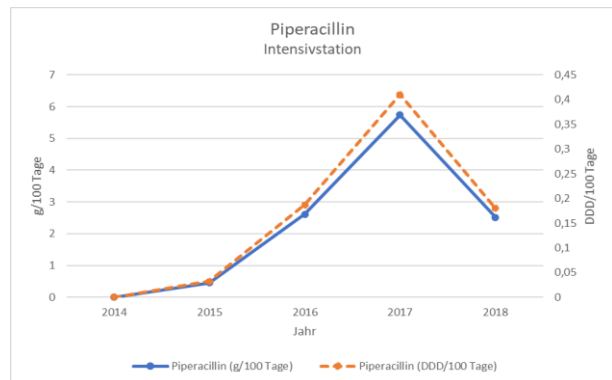


Abbildung 11: Intensivstation; Piperacillin

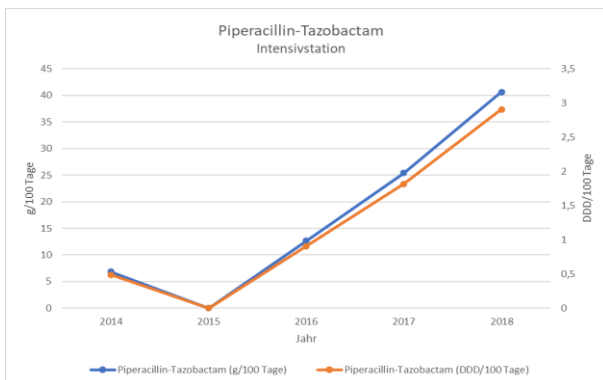


Abbildung 12: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam

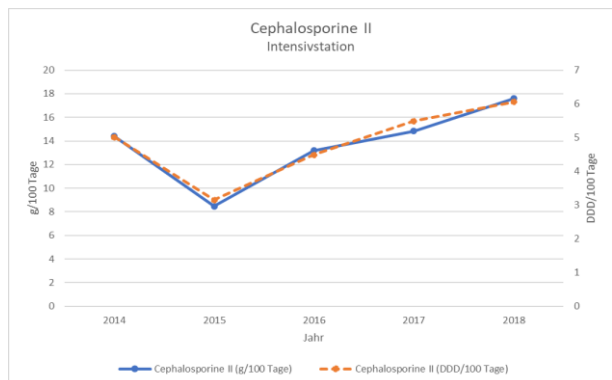


Abbildung 13: Intensivstation; Cephalosporine II

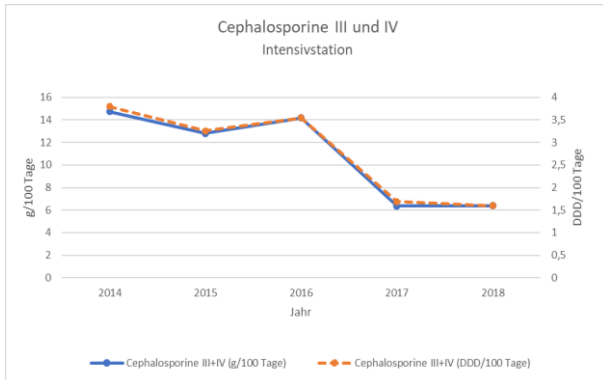


Abbildung 14: Intensivstation; Cephalosporine III und IV

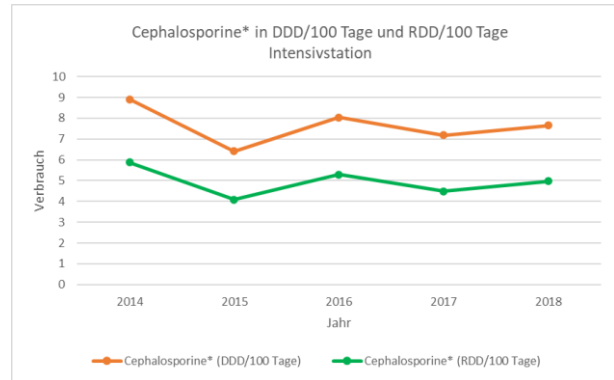


Abbildung 15: Intensivstation; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

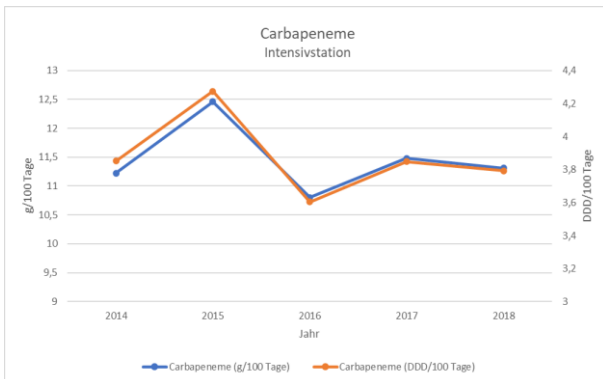


Abbildung 16: Intensivstation; Carbapeneme

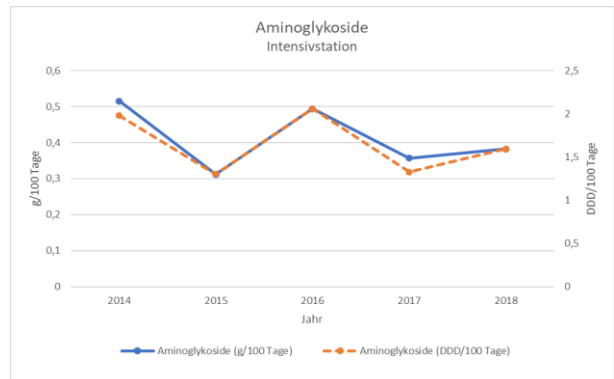


Abbildung 17: Intensivstation; Aminoglykoside

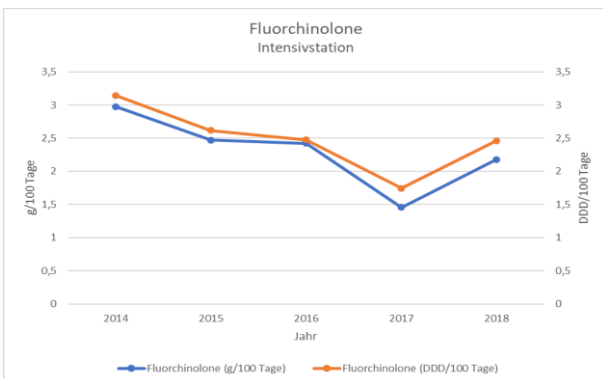


Abbildung 18: Intensivstation; Fluorchinolone

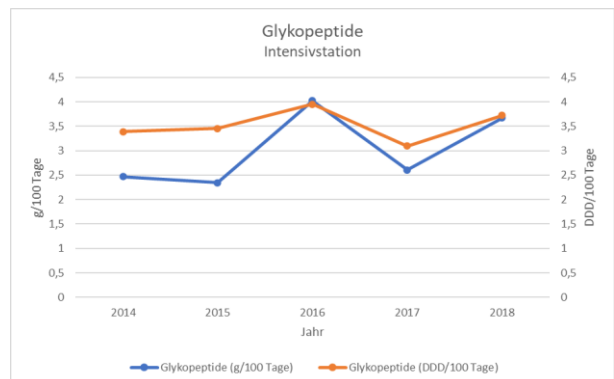


Abbildung 19: Intensivstation; Glykopeptide

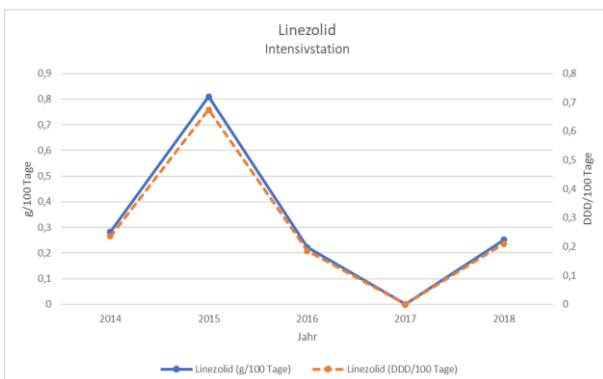


Abbildung 20: Intensivstation; Linezolid

9.2.2 Allgemeinpädiatrie (KK02+04+07)

Die Diagramme des longitudinalen Verlaufs des Antibiotikaverbrauchs der Allgemeinpädiatrie sind in Kapitel 9.2.2.4 „Abbildungen der Abteilung Allgemeinpädiatrie (KK02+04+07)“ aufgeführt.

9.2.2.1 Penicilline

Die graphische Auswertung des kumulativen Gesamtverbrauchs der Penicilline der Jahre 2014 bis 2018 ist in Abbildung 21 dargestellt. Es ist ein deutlich ansteigender Trend zu beobachten. Der Verbrauch steigt von 2014 mit insgesamt 16,2 g/100 Tage (3,7 DDD/100 Tage) auf 43,3 g/100 Tage (7,7 DDD/100 Tage) im Jahr 2018. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme des Verbrauchs um + 167 % (g/100 Tage) bzw. + 109% (DDD/100 Tage) im Zeitraum des Audits.

Der Verbrauch von Penicillin G und V (Abbildung 22) zeigt zwischen den Jahren 2014 und 2018 einen ansteigenden Trend um + 153% (g/100 Tage) bzw. + 104% (DDD/100 Tage). Der minimale Verbrauch liegt bei 0,6 g/100 Tage (0,3 DDD/100 Tage) im Jahr 2014. Der maximale Verbrauch beträgt im Jahr 2018 hingegen 1,4 g/100 Tage (0,5 DDD/100 Tage).

Der Verbrauch an Aminopenicillinen ohne Betalaktamaseinhibitor steigt ab 2014 jährlich an (Abbildung 23). Besonders zwischen 2017 und 2018 ist eine deutliche Steigerung zu erkennen. Die prozentuale Zunahme zwischen den Jahren 2014 und 2018 beträgt + 577% (g/100 Tage) und + 424% (DDD/100 Tage). Der Verbrauch steigt von 0,7 g/100 Tage (0,4 DDD/100 Tage) im Jahr 2014 auf 4,8 g/100 Tage (2,1 DDD/100 Tage) im Jahr 2018. Die lineare Regression ergibt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Antibiotikaverbrauch. Im Mittel zeigt sich eine signifikante Zunahme von 0,448 g/100 Tage ($p=0,000$; 95%-KI: 0,231; 0,665) bzw. 0,191 DDD/100 Tage ($p=0,010$; 95%-KI: 0,048; 0,333) pro Jahr.

Auch bei den Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor (v.a. Ampicillin-Sulbactam) lässt sich ein deutlich ansteigender Trend beobachten (Abbildung 24). Der Verbrauch steigt von 5,5 g/100 Tage (1,4 DDD/100 Tage) im Jahr 2014 auf 11,5 g/100 Tage (2,7 DDD/100 Tage) im Jahr 2018. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme um + 110% (g/100 Tage) bzw. + 93% (DDD/100 Tage). Die lineare Regression ergibt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Antibiotikaverbrauch in DDD/100 Tage ($p = 0,002$). Im Mittel nimmt der Verbrauch an Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor pro Jahr um 0,167 DDD/100 Tage zu (95%-KI: 0,064; 0,269). Für den Verbrauch in g/100 Tage zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0,051$).

Der Verbrauch an Flucloxacillin (Abbildung 25) sinkt ab 2015 auf ein Minimum im Jahr 2018 von 1,4 g/100 Tage bzw. 0,7 DDD/100 Tage ab. Die prozentuale Abweichung zwischen 2014 und 2018 beträgt - 38% für beide Einheiten.

Abbildung 26 zeigt den Verbrauch von Piperacillin in der Allgemeinpädiatrie. Von 2014 bis 2017 ist ein jährlicher ansteigender Trend des Verbrauchs zu erkennen. 2018 sinkt der Verbrauch um - 85% im Vergleich zum Vorjahr von 0,1 g/100 Tage (0,01 DDD/100 Tage) auf 0,08 g/100 Tage und 0,01 DDD/100 Tage auf ein Minimum.

Der Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam steigt von 7,1 g/100 Tage (0,5 DDD/100 Tage) im Jahr 2014 auf 24,1 g/100 Tage (1,7 DDD/100 Tage) im Jahr 2018 an (Abbildung 27). Dies entspricht einer prozentualen Zunahme zwischen 2014 und 2018 um + 241% für beide Einheiten. Die lineare Regression zeigt einen signifikanten Einfluss des Jahres auf den Antibiotikaverbrauch ($p = 0,000$). Im Mittel nimmt der Verbrauch pro Jahr um 4,310 g/100 Tage (96%-KI: 2,449; 6,171) bzw. 0,308 DDD/100 Tage (95%-KI: 0,175; 0,441) zu.

9.2.2.2 Cephalosporine

Betrachtet man die Abbildung 28 des Verbrauchs der Cephalosporine I ist ein minimaler Verbrauch im Jahr 2014 mit 0,5 g/100 Tage und DDD/100 Tage und ein maximaler Verbrauch im Jahr 2016 mit 2,8 g/100 Tage und 1,5 DDD/100 Tage zu erkennen. 2018 liegt er bei 0,8 g/100 Tage und DDD/100 Tage. Der Verbrauch des Jahres 2018 ist im Vergleich zum Jahr 2014 um 60% gestiegen.

Beim Verbrauch der Cephalosporine II ist ein abnehmender Trend zu beobachten (Abbildung 29). Der maximale Verbrauch in g/100 Tage liegt im Jahr 2016 bei 13,2 g/100 Tage, der maximale Verbrauch in DDD/100 Tage hingegen im Jahr 2014 bei 7,2 DDD/100 Tage. Die prozentuale Abnahme zwischen den Jahren 2014 und 2018 beträgt - 33% (g/100 Tage) bzw. - 34% (DDD/100 Tage). Die lineare Regression zeigt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Cefuroxim-Verbrauch in DDD/100 Tage ($p=0,013$). Im Mittel nimmt der Verbrauch pro Jahr um $-0,604$ DDD/100 Tage ab (95%-KI: -1,068; -0,141). Die lineare Regression ergibt kein signifikantes Ergebnis für den Verbrauch in g/100 Tage ($p = 0,089$). Der relative Anteil des Cefuroxims am Gesamtverbrauch der Cephalosporine liegt zwischen 32% und 45%.

Der Jahresverbrauch der Cephalosporine III und IV (Abbildung 30) steigt von einem Minimum von 11,8 g/100 Tage bzw. 3,0 DDD/100 Tage im Jahr 2015 auf ein Maximum von 17,4 g/100 Tage (4,4 DDD/100 Tage) im Jahr 2017. Im Jahr 2018 wird ein Verbrauch von 15,9 g/100 Tage und 4,3 DDD/100 Tage verzeichnet. Der Verbrauch des Jahres 2018 ist im Vergleich zum Jahr 2014 um + 8% (g/100 Tage) bzw. + 10% (DDD/100 Tage) gestiegen.

In der Allgemeinpädiatrie werden die Cephalosporine der Gruppe V nur im Jahr 2018 eingesetzt. Dabei werden insgesamt 0,42 g/100 Tage (0,14 DDD/100 Tage) verbraucht.

Der Vergleich ausgewählter Cephalosporine* (Definition siehe Kapitel 8.4; Verarbeitung der IQVIA-Daten) in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage ist in Abbildung 31 dargestellt. Der Verbrauch in RDD/100 Tage liegt um 44-52% unter dem Verbrauch in DDD/100 Tage. Der maximale Verbrauch im Jahr 2014 beträgt 11,6 DDD/100 Tage und im Vergleich dazu 5,8 RDD/100 Tage. Der Quotient des Verbrauchs in DDD/100 Tage geteilt durch den Verbrauch in RDD/100 Tage beträgt zwischen 1,8 und 2,1. Die Korrelation nach Pearson ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,842$ ($p > 0,05$).

9.2.2.3 Weitere Antibiotikagruppen

Abbildung 32 zeigt den longitudinalen Verlauf des Antibiotikaverbrauchs der Carbapeneme in der Allgemeinpädiatrie. Zu erkennen ist ein ansteigender Trend des Verbrauchs zwischen 2014 und 2015. Der maximale Verbrauch liegt bei 5,0 g/100 Tage (1,7 DDD/100 Tage) im Jahr 2015. In den darauffolgenden Jahren sinkt der Verbrauch wieder; 2018 beträgt er 2,8 g/100 Tage (1,0 DDD/100 Tage). Die prozentuale Abweichung zwischen 2014 und 2018 beträgt + 36% (g/100 Tage) bzw. + 33% (DDD/100 Tage). Der relative Anteil des Meropenems am Gesamtverbrauch der Carbapeneme in g/100 Tage liegt zwischen 93 und 99%.

Betrachtet man den Verbrauch der Aminoglykoside in der Allgemeinpädiatrie, so ist zu erkennen, dass der Verbrauch von einem Minimum im Jahr 2015 auf einen maximalen Verbrauch von 1,1 g/100 Tage (4,4 DDD/100 Tage) im Jahr 2017 ansteigt (Abbildung 33). Zu sehen ist, dass der Verbrauch in DDD/100 Tage deutlich höhere Werte als der Verbrauch in g/100 Tage annimmt. Zwischen 2014 und 2018 ist keine relevante Abweichung des Verbrauchs zu beobachten.

Die Graphik des Fluorchinolon-Verbrauchs zeigt einen minimalen Verbrauch im Jahr 2016 von 0,5 g/100 Tage und DDD/100 Tage (Abbildung 34). Im Jahr 2018 werden 0,8 g/100 Tage und 1,1 DDD/100 Tage verzeichnet. Zwischen den Jahren 2014 und 2018 ist beim Verbrauch in g/100 Tage ein leicht abnehmender Trend um - 17% zu beobachten. Der Verbrauch in DDD/100 Tage zeigt hingegen keine prozentuale Abweichung.

Abbildung 35 zeigt den Verbrauch der Glykopeptide in der Allgemeinpädiatrie. Zu erkennen sind deutliche Unterschiede des Verbrauchs in g/100 Tage und DDD/100 Tage. In den Jahren 2014 bis 2017 steigt der Glykopeptid-Verbrauch auf ein Maximum von 2,6 g/100 Tage (1,9 DDD/100 Tage). Zwischen dem Jahr 2017 und 2018 ist ein abnehmender Trend des Verbrauchs um - 71% in g/100 Tage und - 64% in DDD/100 Tage zu beobachten. Der Verbrauch des Jahres 2018 ist im Vergleich zum Jahr 2014 um + 108% in g/100 Tage gestiegen bzw. um - 25% in DDD/100 Tage gesunken.

Im Jahr 2014 wird auf der Allgemeinpädiatrie kein Linezolid verwendet. 2015 werden 0,2 g/100 Tage bzw. 0,17 DDD/100 Tage verbraucht und im Jahr 2016 steigt der Verbrauch auf maximale Werte von 0,5 g/100 Tage (0,4 DDD/100 Tage) an (Abbildung 36). In den folgenden zwei Jahren sinkt der Verbrauch auf 0,2 g/100 Tage (0,17 DDD/100 Tage) im Jahr 2018.

9.2.2.4 Abbildungen der Abteilung Allgemeinpädiatrie (KK02+04+07)

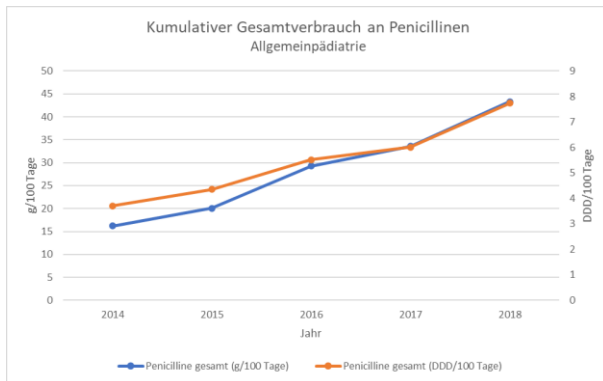


Abbildung 21: Allgemeinpädiatrie; Kumulativer Gesamtverbrauch an Penicillinen

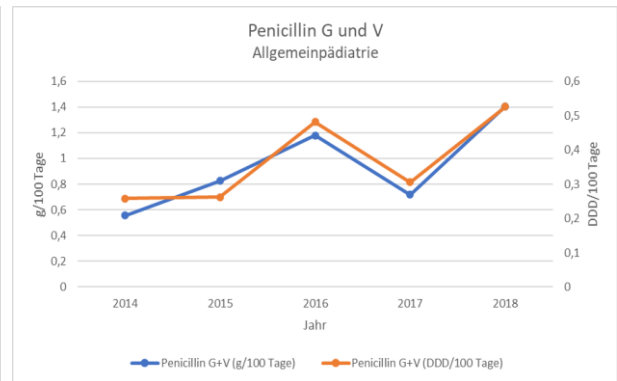


Abbildung 22: Allgemeinpädiatrie; Penicillin G und V

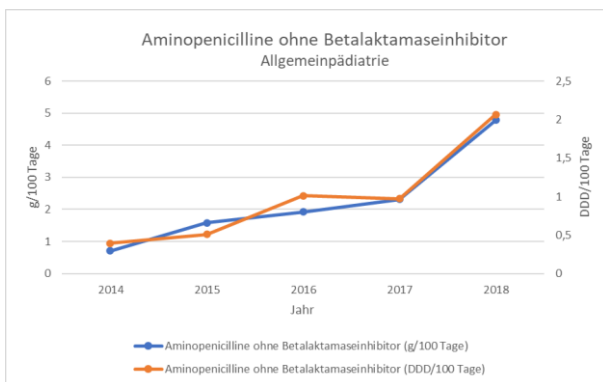


Abbildung 23: Allgemeinpädiatrie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor

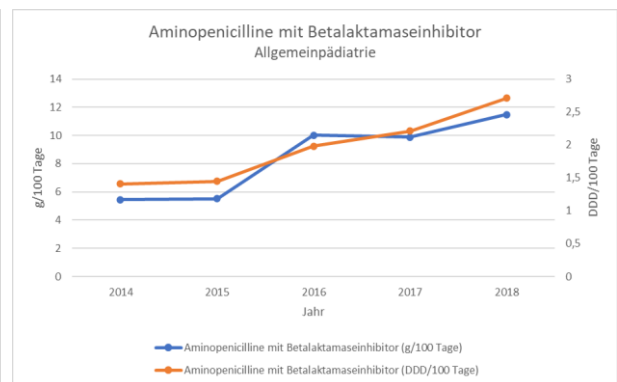


Abbildung 24: Allgemeinpädiatrie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

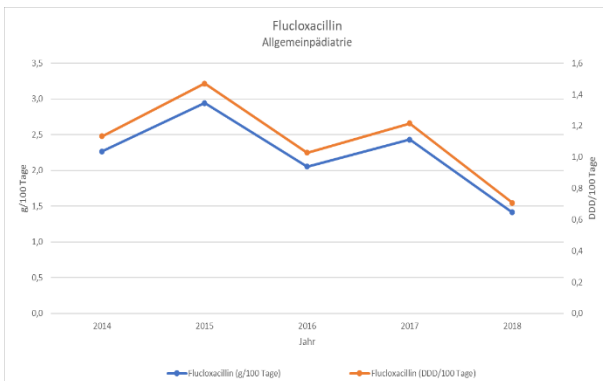


Abbildung 25: Allgemeinpädiatrie; Flucloxacillin

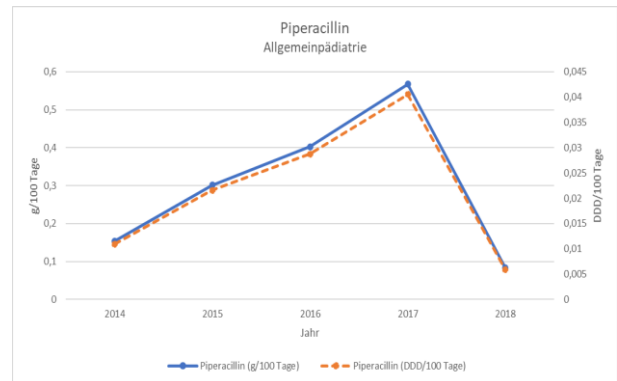


Abbildung 26: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin

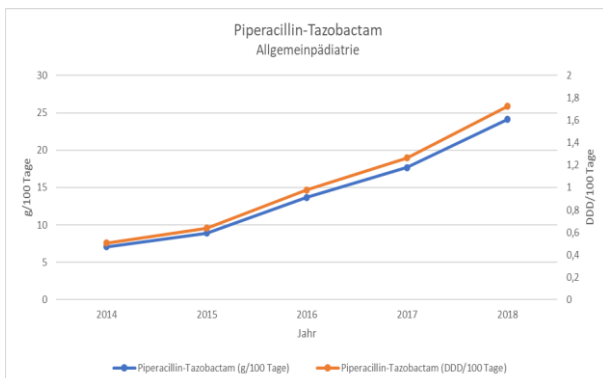


Abbildung 27: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam

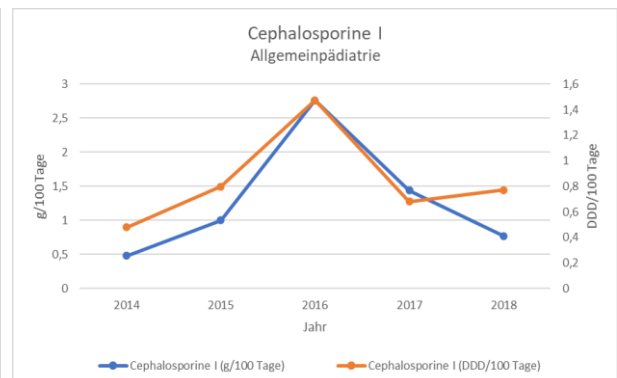


Abbildung 28: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine I

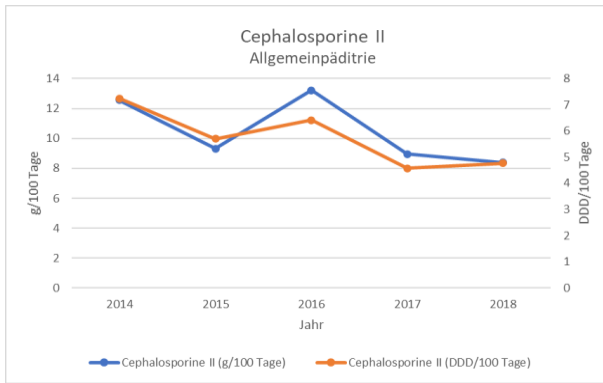


Abbildung 29: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine II

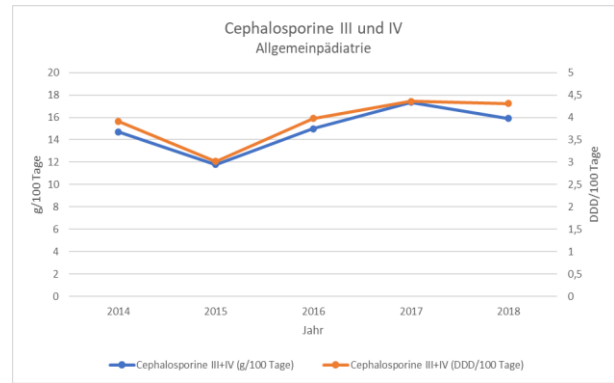


Abbildung 30: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine III und IV

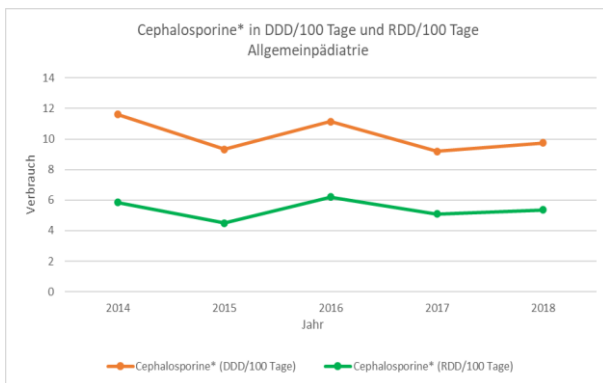


Abbildung 31: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

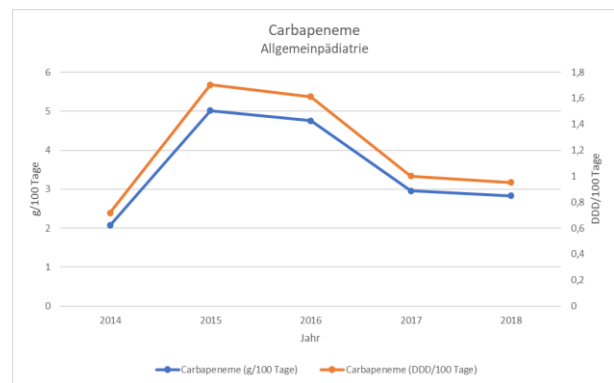


Abbildung 32: Allgemeinpädiatrie; Carbapeneme

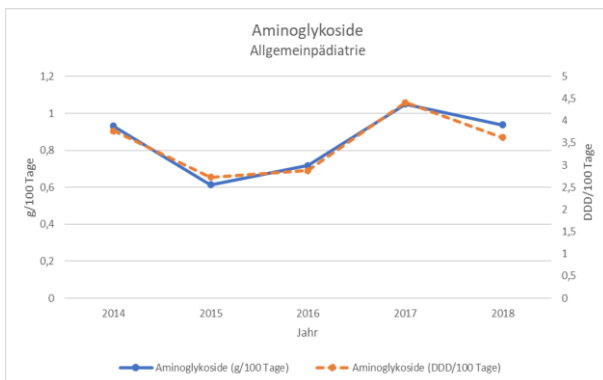


Abbildung 33: Allgemeinpädiatrie; Aminoglykoside

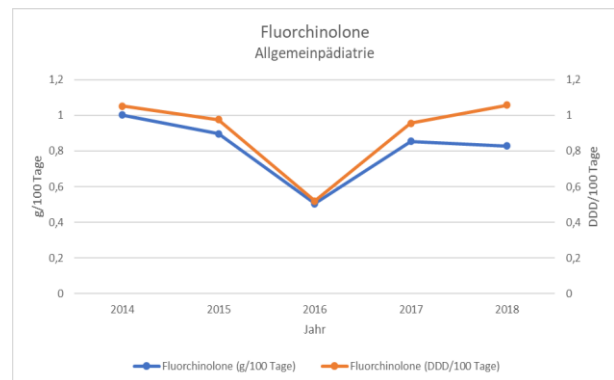


Abbildung 34: Allgemeinpädiatrie; Fluorchinolone

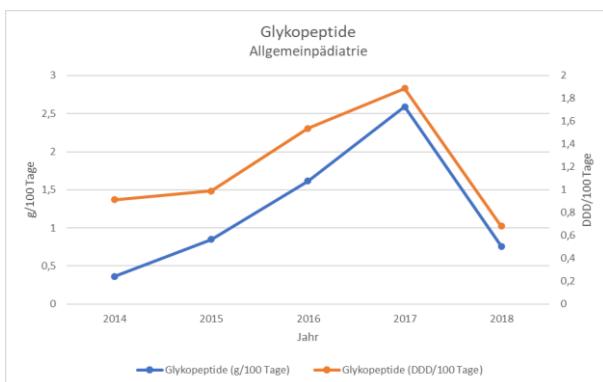


Abbildung 35: Allgemeinpädiatrie; Glykopeptide

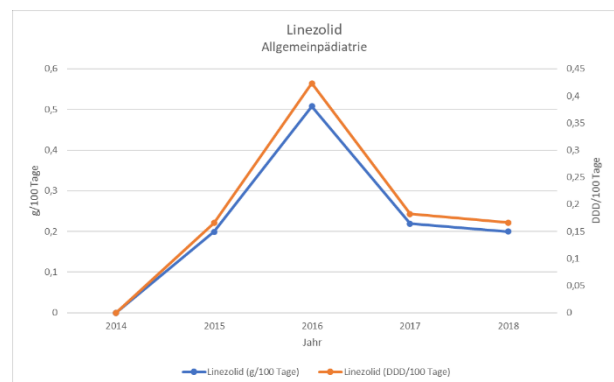


Abbildung 36: Allgemeinpädiatrie; Linezolid

9.2.3 Kardiologie (KK03)

Die Diagramme des longitudinalen Verlaufs des Antibiotikaverbrauchs sind in Kapitel 9.2.3.4 „Abbildungen der Abteilung Kardiologie (KK03)“ aufgeführt.

9.2.3.1 Penicilline

Der kumulative Gesamtverbrauch der Penicilline (Abbildung 37) steigt von 2014 bis 2017 auf einen maximalen Verbrauch von 48,9 g/100 Tage (13,3 DDD/100 Tage) an. 2018 wird ein Verbrauch von 24,8 g/100 Tage (6,9 DDD/100 Tage) verzeichnet. Dies entspricht einer prozentualen Abnahme um - 49% bzw. - 48% zwischen den Jahren 2017 und 2018. Insgesamt zeigt sich zwischen 2014 und 2018 ein zunehmender Trend mit einer prozentualen Zunahme um + 34% (g/100 Tage) bzw. + 56% (DDD/100 Tage).

Abbildung 38 zeigt den Verbrauch von Penicillin G und V. Auffallend ist ein hoher Verbrauch im Jahr 2017 mit 26,0 g/100 Tage (7,3 DDD/100 Tage). 2018 sinkt der Verbrauch wieder auf 3,4 g/100 Tage (1,7 DDD/100 Tage). Der Median der Jahresverbrauchswerte liegt bei 2,5 g/100 Tage bzw. 1,1 DDD/100 Tage.

Der Verbrauch der Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor (Abbildung 39) steigt von 1,2 g/100 Tage (0,8 DDD/100 Tage) im Jahr 2014 auf 3,8 g/100 Tage (2,1 DDD/100 Tage) im Jahr 2018 an. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme um + 209% (g/100 Tage) bzw. + 156% (DDD/100 Tage).

Der minimale Verbrauch der Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor (Abbildung 40) beträgt 4,4 g/100 Tage (1,0 DDD/100 Tage) im Jahr 2014. Der maximale Verbrauch beträgt hingegen 9,8 g/100 Tage (2,2 DDD/100 Tage) im Jahr 2016 bzw. 2,5 DDD/100 Tage (9,2 g/100 Tage) im Jahr 2018. Insgesamt ist zwischen 2014 und 2018 ein zunehmender Trend um + 111% (g/100 Tage) bzw. + 140% (DDD/100 Tage) zu beobachten.

Die graphische Darstellung des Verbrauchs an Flucloxacillin in der Kardiologie ist in Abbildung 41 zu sehen. Die Darstellung zeigt jährliche Schwankungen zwischen 0,4 g/100 Tage bzw. 0,2 DDD/100 Tage im Jahr 2016 (Minimum) und 3,7 g/100 Tage bzw. 1,8 DDD/100 Tage (Maximum) im Jahr 2015. 2018 wird kein Flucloxacillin verwendet.

In den Jahren 2015, 2017 und 2018 wird in der Kardiologie kein Piperacillin ohne Tazobactam verbraucht. 2014 werden 0,3 g/100 Tage bzw. 0,02 DDD/100 Tage verabreicht, 2016 liegt der Verbrauch bei 1,2 g/100 Tage bzw. 0,1 DDD/100 Tage (Abbildung 42).

Der Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam steigt von einem minimalen Verbrauch von 0,6 g/100 Tage (0,04 DDD/100 Tage) im Jahr 2015 auf einen maximalen Verbrauch von 27,8 g/100 Tage und 2,0 DDD/100 Tage im Jahr 2016 (Abbildung 43). Ab 2016 sinkt der Verbrauch wieder. Im Jahr 2018 werden 8,3 g/100 Tage bzw. 0,6 DDD/100 Tage an Piperacillin-Tazobactam verbraucht. Zwischen den Jahren 2014 und 2018 beträgt die prozentuale Abweichung - 4% für beide Einheiten.

9.2.3.2 Cephalosporine

Das Liniendiagramm des Verbrauchs der Cephalosporine I in der Kardiologie zeigt Unterschiede zwischen dem Kurvenverlauf in g/100 Tage und DDD/100 Tage (Abbildung 44). Der niedrigste Verbrauch, gemessen in g/100 Tage, wird im Jahr 2017 verzeichnet (1,0 g/100 Tage), der höchste im Jahr 2015 mit 5,0 g/100 Tage. In DDD/100 Tage liegt der Verbrauch 2016 bei einem Minimum von 0,7 DDD/100 Tage und 2018 bei einem Maximum von 2,4 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ergibt sich ein ansteigender Trend um 89% in beiden Einheiten.

Der Verbrauch der Cephalosporine II (Abbildung 45) sinkt von maximalen Werten von 40,3 g/100 Tage bzw. 18,8 DDD/100 Tage im Jahr 2015 auf einen Verbrauch von 25,0 g/100 Tage (12,3 DDD/100 Tage) im Jahr 2018. Zwischen 2014 und 2018 zeigt sich eine prozentuale Abnahme um - 19% (g/100 Tage) bzw. - 20% (DDD/100 Tage). Die lineare Regression ergibt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Cefuroxim-Verbrauch in DDD/100 Tage ($p = 0,034$). Im Mittel nimmt der Verbrauch pro Jahr um - 1,467 DDD/100 Tage ab (95%-KI: - 2,809; - 1,124). Für den Verbrauch in g/100 Tage zeigt sich keine Signifikanz ($p = 0,082$). Der relative Anteil des Cefuroxims am Gesamtverbrauch der Cephalosporine in g/100 Tage liegt im Jahr 2014 bei 89%, 2016 bei 66% und 2018 bei 84%.

Der Kurvenverlauf des Verbrauchs der Cephalosporine der Gruppe III und IV (Abbildung 46) zeigt eine Spitze im Jahr 2016 bei einem Verbrauch von 15,8 g/100 Tage (4,3 DDD/100 Tage). Der Verbrauch in den anderen Jahren liegt zwischen 2,0 g/100 Tage (0,5 DDD/100 Tage) im Jahr 2015 und 3,0 g/100 Tage (0,75 DDD/100 Tage) im Jahr 2017. Der Median der Jahresverbrauchswerte liegt bei 2,5 g/100 Tage bzw. 0,6 DDD/100 Tage.

In der Abteilung Kardiologie wurden von 2014 bis 2018 keine Cephalosporine der Gruppe V verschrieben.

Abbildung 47 zeigt den Vergleich des kumulativen Jahresverbrauchs ausgewählter Cephalosporine* (Definition siehe Kapitel 8.4; Verarbeitung der IQVIA-Daten) in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage. Die Kurve des Verbrauchs in RDD/100 Tage verläuft weitgehend parallel unterhalb der Kurve in DDD/100 Tage. Die Verbrauchswerte in RDD/100 Tage sind zwischen 43 und 53% niedriger als die Verbrauchswerte in DDD/100 Tage. Das Verhältnis des Verbrauchs in DDD/100 Tage zum Verbrauch in RDD/100 Tage beträgt zwischen 1,7 und 2,1. Die Korrelation nach Pearson beträgt $r = 0,930$ ($p < 0,05$).

9.2.3.3 Weitere Antibiotikagruppen

Betrachtet man den Carbapenem-Verbrauch in der Kardiologie ist ein Maximum im Jahr 2016 mit 5,8 g/100 Tage bzw. 1,9 DDD/100 Tage und ein Minimum im Jahr 2017 mit 0,5 g/100 Tage bzw. 0,2 DDD/100 Tage zu erkennen (Abbildung 48). 2018 steigt der Verbrauch wieder auf 3,5 g/100 Tage und 1,2 DDD/100 Tage an. Im Vergleich zum Jahr 2014 wird 2018 um - 25% (bei beiden Einheiten) weniger an Carbapenemen verbraucht. In allen Jahren, mit Ausnahme des Jahres 2015, wird nur das Carbapenem Meropenem verwendet. 2015 liegt der Anteil des Meropenems am Gesamtverbrauch bei 91%.

Beim Verbrauch der Aminoglykoside (Abbildung 49) sind zwei Spitzenwerte zu erkennen: 2016 mit 0,8 g/100 Tage bzw. 3,4 DDD/100 Tage und 2018 mit 0,9 g/100 Tage bzw. 3,1 DDD/100 Tage. Der minimale Verbrauch liegt dazwischen im Jahr 2017, in welchem 0,05 g/100 Tage bzw. 0,2 DDD/100 Tage verbraucht werden. Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 0,2 g/100 Tage bzw. 0,9 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ist ein ansteigender Trend mit einer prozentualen Zunahme um + 423% (g/100 Tage) bzw. + 352% (DDD/100 Tage) zu beobachten.

Der Verbrauch der Fluorchinolone zeigt einen insgesamt ansteigenden Trend (Abbildung 50). Der maximale Verbrauch liegt im Jahr 2018 bei 2,0 g/100 Tage bzw. 2,1 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ergibt sich ein zunehmender Trend mit einer prozentualen Zunahme um + 305% (g/100 Tage) bzw. + 319% (DDD/100 Tage).

Der Glykopeptid-Verbrauch steigt von 2015 bis 2017 auf einen maximalen Wert von 3,5 g/100 Tage bzw. 2,1 DDD/100 Tage an (Abbildung 51). Von 2017 auf 2018 sinkt er um – 54% auf 1,6 g/100 Tage bzw. - 57% auf 0,9 DDD/100 Tage. Der Verbrauch des Jahres 2018 ist im Vergleich zum Jahr 2014 um + 113% (g/100 Tage) und + 45% (DDD/100 Tage) gestiegen.

In der Abteilung Kardiologie wurde über den Zeitraum 2014 bis 2018 kein Linezolid verwendet.

9.2.3.4 Abbildungen der Abteilung Kardiologie (KK03)

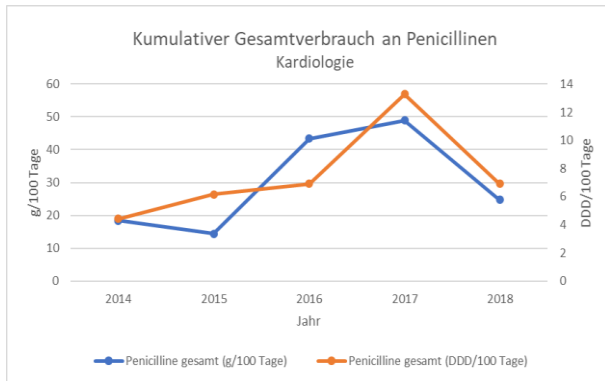


Abbildung 37: Kardiologie; Gesamtverbrauch Penicilline

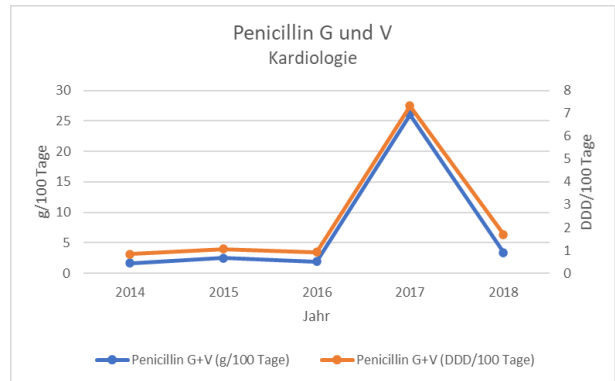


Abbildung 38: Kardiologie; Penicillin G und V

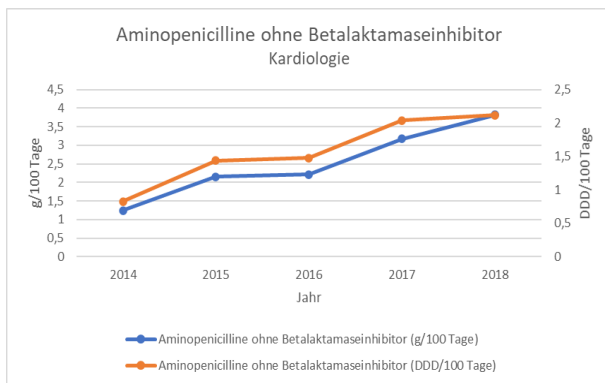


Abbildung 39: Kardiologie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor

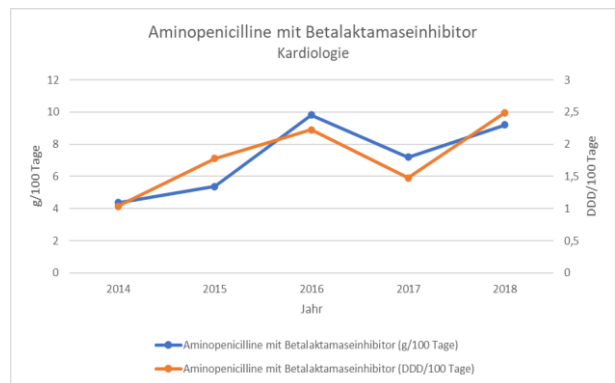


Abbildung 40: Kardiologie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

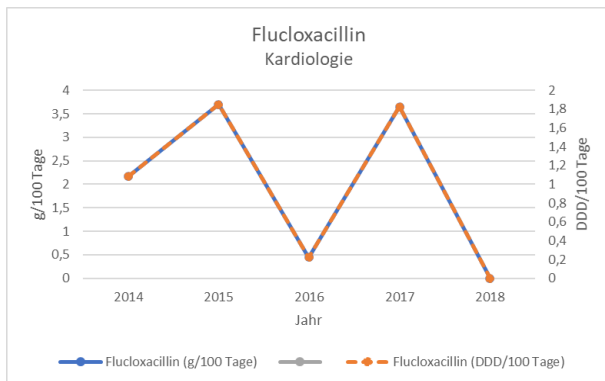


Abbildung 41: Kardiologie; Flucloxacillin

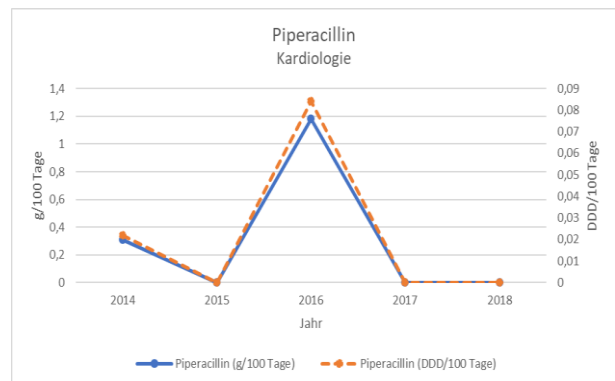


Abbildung 42: Kardiologie; Piperacillin

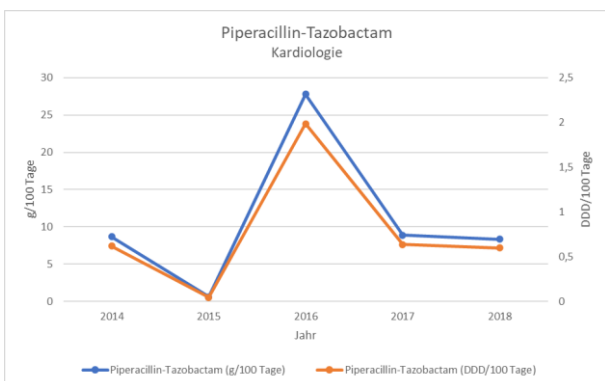


Abbildung 43: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam

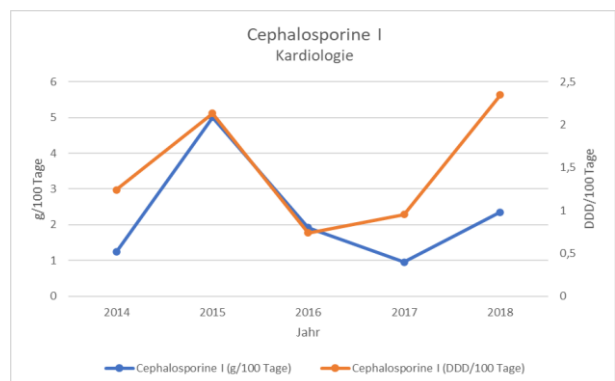


Abbildung 44: Kardiologie; Cephalosporine I

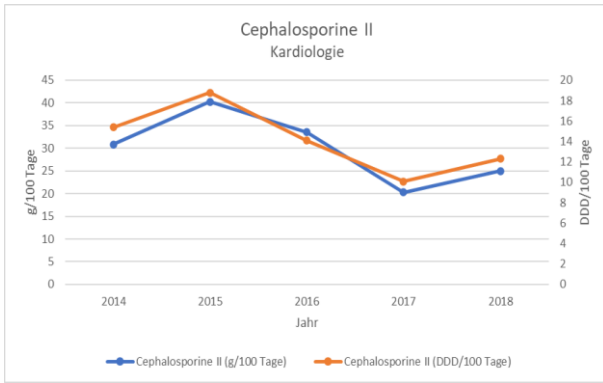


Abbildung 45: Kardiologie; Cephalosporine II

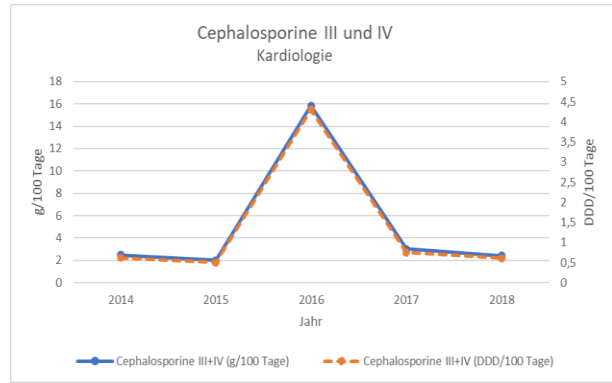


Abbildung 46: Kardiologie; Cephalosporine III und IV

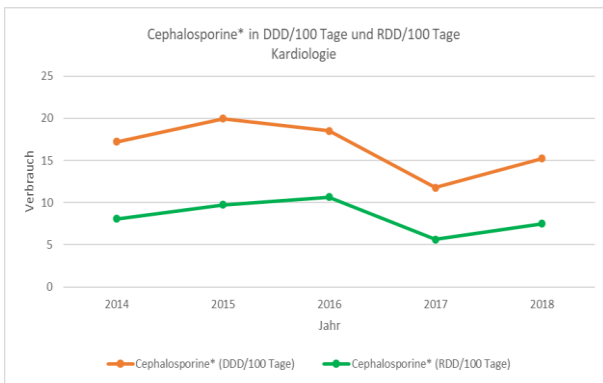


Abbildung 47: Kardiologie; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

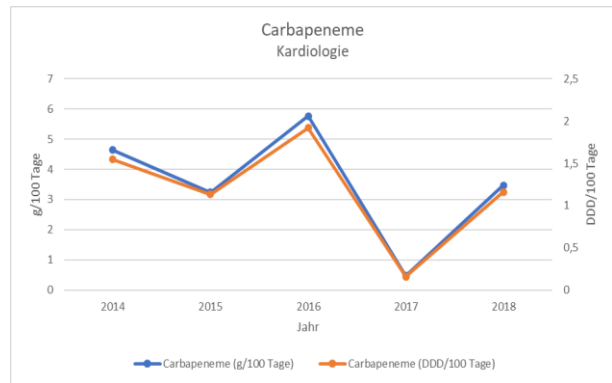


Abbildung 48: Kardiologie; Carbapeneme

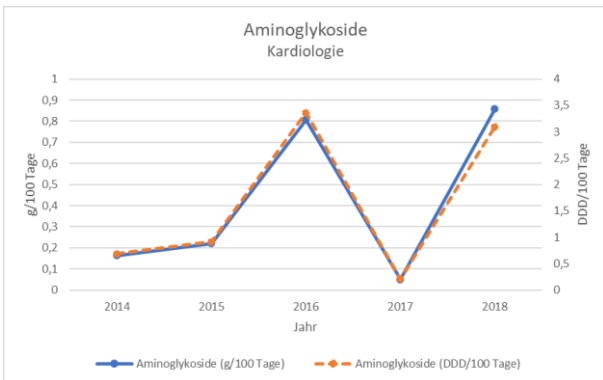


Abbildung 49: Kardiologie; Aminoglykoside

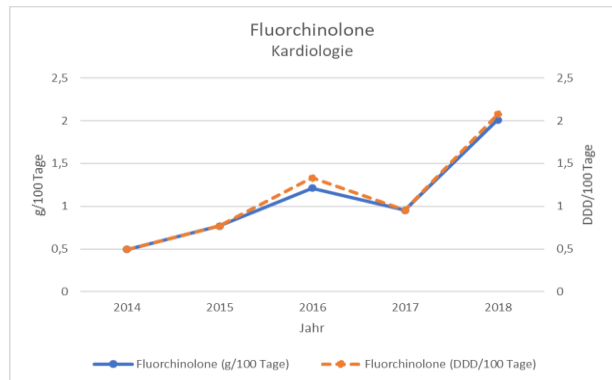


Abbildung 50: Kardiologie; Fluorchinolone

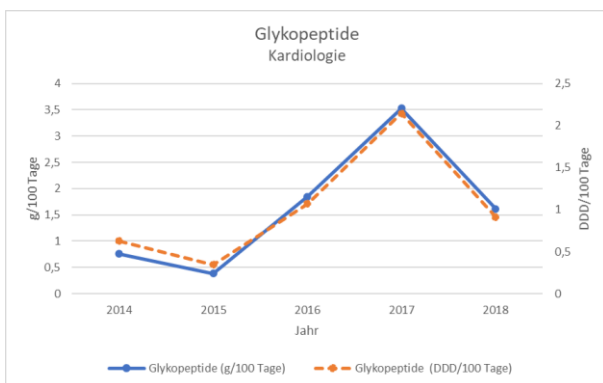


Abbildung 51: Kardiologie; Glykopeptide

9.2.4 Hämatologie und Onkologie (KK05)

Die Diagramme des longitudinalen Verlaufs des Antibiotikaverbrauchs sind in Kapitel 9.2.4.4 „Abbildungen der Abteilung Hämatologie und Onkologie (KK05)“ aufgeführt.

9.2.4.1 Penicilline

Abbildung 52 zeigt den kumulativen Gesamtverbrauch der Penicilline in der Hämatologie und Onkologie. Das Maximum des Verbrauchs in g/100 Tage liegt im Jahr 2017 bei 160,3 g/100 Tage (18,9 DDD/100 Tage), das Minimum im Jahr 2018 bei 102,4 g/100 Tage (14,2 DDD/100 Tage). Das Maximum des Verbrauchs in DDD/100 Tage wird im Jahr 2016 bei 23,4 DDD/100 Tage (148,5 g/100 Tage) verzeichnet, das Minimum im Jahr 2014 bei 13,3 DDD/100 Tage (139,3 g/100 Tage).

Betrachtet man das Diagramm des Verbrauchs von Penicillin G und V, so ist ein auffallend hoher Verbrauch von 12,5 g/100 Tage (5,4 DDD/100 Tage) im Jahr 2016 zu erkennen (Abbildung 53). Der niedrigste Verbrauch liegt im Jahr 2018 bei 1,4 g/100 Tage (0,7 DDD/100 Tage). Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 4,1 g/100 Tage bzw. 2,0 DDD/100 Tage. Zwischen 2014 und 2018 ist ein abnehmender Trend mit einer prozentualen Abnahme um - 55% bei beiden Einheiten auszumachen.

Das Liniendiagramm der Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor (Abbildung 54) zeigt eine Verbrauchsspitze im Jahr 2016 bei 12,1 g/100 Tage (2,2 DDD/100 Tage). 2017 werden keine Antibiotika dieser Gruppe verwendet. 2018 wird ein Verbrauch von 2,3 g/100 Tage und 0,9 DDD/100 Tage verzeichnet. Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 0,3 g/100 Tage bzw. 0,2 DDD/100 Tage.

Der Verbrauch der Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor zeigt einen aufsteigenden Trend (Abbildung 55). 2014 beträgt der Jahresverbrauch 4,2 g/100 Tage (2,1 DDD/100 Tage), 2018 werden 10,8 g/100 Tage (3,9 DDD/100 Tage) verbraucht. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme um + 159% (g/100 Tage) bzw. + 83% (DDD/100 Tage). Die lineare Regression zeigt einen signifikanten Einfluss der Variable „Jahr“ auf den Verbrauch in g/100 Tage ($p = 0,004$). Im Mittel nimmt der Verbrauch an Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor pro Jahr um + 0,921 g/100 Tage zu (95%-KI: 0,307; 1,535). Der Verbrauch in DDD/100 Tage zeigt hingegen keine Signifikanz ($p = 0,140$).

Die graphische Darstellung des Verbrauchs an Flucloxacillin zeigt eine Verbrauchsspitze im Jahr 2016 mit 8,6 g/100 Tage bzw. 4,3 DDD/100 Tage (Abbildung 56). Zwischen 2014 und 2018 ist ein insgesamt aufsteigender Trend zu beobachten. Im Jahr 2014 werden 0,1 g/100 Tage bzw. 0,07 DDD/100 Tage verwendet. Im Jahr 2018 hingegen 5,6 g/100 Tage bzw. 2,8 DDD/100 Tage.

In der Abteilung Hämatologie und Onkologie wurde von 2014 bis 2018 kein Piperacillin ohne Betalaktamasehemmer verwendet.

Abbildung 57 zeigt den Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam. Zu erkennen ist ein maximaler Wert im Jahr 2017 von 141,6 g/100 Tage (10,1 DDD/100 Tage) und eine Abnahme des Verbrauchs im darauffolgenden Jahr 2018 auf einen minimalen Wert von 82,3 g/100 Tage (5,9 DDD/100 Tage).

Insgesamt ist zwischen den Jahren 2014 und 2018 ein abnehmender Trend mit einer prozentualen Abnahme um - 37% bei beiden Einheiten zu beobachten.

9.2.4.2 Cephalosporine

Im Jahr 2014 werden keine Cephalosporine der Gruppe I in der Hämatologie und Onkologie verbraucht. In den folgenden Jahren steigt der Verbrauch auf ein Maximum im Jahr 2018 von 4,4 g/100 Tage (2,0 DDD/100 Tage) an (Abbildung 58). Dabei sind deutliche Unterschiede zwischen dem Verbrauch in g/100 Tage und DDD/100 Tage zu erkennen. Der Quotient (g/100 Tage geteilt durch DDD/100 Tage) variierte zwischen 1,0 und 2,2.

Der Verbrauch der Cephalosporine II (Abbildung 59) zeigt hingegen von 2017 auf 2018 eine Abnahme des Verbrauchs von 21,3 g/100 Tage (11,8 DDD/100 Tage) auf 14,2 g/100 Tage (7,5 DDD/100 Tage). Dies entspricht einer prozentualen Abnahme um - 33% (g/100 Tage) bzw. - 37% (DDD/100 Tage). Insgesamt kann zwischen den Jahren 2014 und 2018 ein abnehmender Trend um - 19% (g/100 Tage) bzw. - 16% (DDD/100 Tage) beobachtet werden. Der relative Anteil des Cefuroxims am Gesamtverbrauch der Cephalosporine beträgt zwischen 60% und 80%.

Der Verbrauch an Cephalosporinen der Gruppe III und IV (Abbildung 60) erreicht 2016 ein Maximum von 10,4 g/100 Tage (4,0 DDD/100 Tage). Im Jahr 2018 sinkt der Verbrauch auf 3,6 g/100 Tage bzw. 2,0 DDD/100 Tage. Betrachtet man die prozentuale Veränderung zwischen 2014 und 2018, so ist ein abnehmender Trend des Verbrauchs um - 57% in g/100 Tage und um - 11% in DDD/100 Tage zu erkennen.

In der Hämatologie und Onkologie werden im Jahr 2017 4,0 g/100 Tage (0,7 DDD/100 Tage) an Cephalosporinen der Gruppe V und im Jahr 2018 1,2 g/100 Tage (0,2 DDD/100 Tage) verbraucht.

Abbildung 61 zeigt die Gegenüberstellung des Verbrauchs der Cephalosporine* (Definition siehe Kapitel 8.4; Verarbeitung der IQVIA-Daten) in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage. Der Verbrauch in RDD/100 Tage ist im Vergleich zum Verbrauch in DDD/100 Tage annähernd halbiert. Der Quotient des Verbrauchs in DDD/100 Tage geteilt durch den Verbrauch in RDD/100 Tage liegt zwischen 1,8 und 2,1. Die Korrelation nach Pearson beträgt 0,969 ($p < 0,01$).

9.2.4.3 Weitere Antibiotikagruppen

Der Verbrauch der Carbapeneme in der Abteilung Hämatologie und Onkologie zeigt jährliche Schwankungen zwischen minimal 9,5 g/100 Tage (3,3 DDD/100 Tage) im Jahr 2016 und maximal 20,1 g/100 Tage (6,8 DDD/100 Tage) im Jahr 2017 (Abbildung 62). Der Median der Jahresverbrauchswerte 2014 bis 2018 liegt bei 11,9 g/100 Tage bzw. 4,1 DDD/100 Tage. Der Anteil des Meropenems am Gesamtverbrauch der Carbapeneme liegt bei 97-99%.

Der Verbrauch der Aminoglykoside ist in Abbildung 63 dargestellt. Bis 2016 bzw. bis 2017 ist eine jährliche Zunahme des Verbrauchs auf maximale Werte von 0,5 g/100 Tage (2016) bzw. 1,9 DDD/100

Tage (2017) zu erkennen. Im Jahr 2018 werden 0,3 g/100 Tage bzw. 1,1 DDD/100 Tage verbraucht. Zwischen 2014 und 2018 zeigt sich ein abnehmender Trend um - 36% (g/100 Tage) und um - 26% (DDD/100 Tage).

Der Verbrauch der Fluorchinolone zeigt jährliche Schwankungen zwischen maximal 7,2 g/100 Tage (9,1 DDD/100 Tage) im Jahr 2015 und minimal 3,1 g/100 Tage (3,9 DDD/100 Tage) im Jahr 2016 (Abbildung 64). Der Median der Jahresverbrauchswerte liegt bei 4,0 g/100 Tage bzw. 5,0 DDD/100 Tage. Im Vergleich zwischen den Jahren 2014 und 2018 nimmt der Verbrauch in g/100 Tage um + 7% zu, der Verbrauch in DDD/100 Tage dagegen um - 9% ab.

Der maximale Verbrauch der Glykopeptide (Abbildung 65) liegt im Jahr 2017 bei 3,7 g/100 Tage (7,9 DDD/100 Tage). Der minimale Verbrauch in g/100 Tage ist im Jahr 2014 mit 1,7 g/100 Tage zu erkennen, der minimale Verbrauch in DDD/100 Tage hingegen im Jahr 2016 mit 2,2 DDD/100 Tage. Die prozentuale Abweichung des Jahres 2014 zu 2018 in g/100 Tage beträgt + 15%, bzw. in DDD/100 Tage + 30%.

In den Jahren 2014 bis 2018 wurde auf der Onkologie und Hämatologie kein Linezolid verwendet.

9.2.4.4 Abbildungen der Abteilung Hämatologie und Onkologie (KK05)

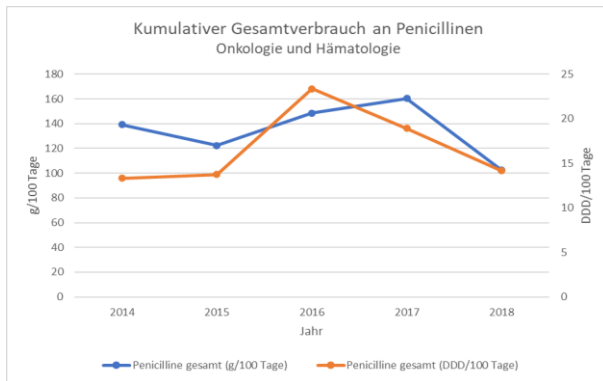


Abbildung 52: Onkologie und Hämatologie; Gesamtverbrauch Penicilline

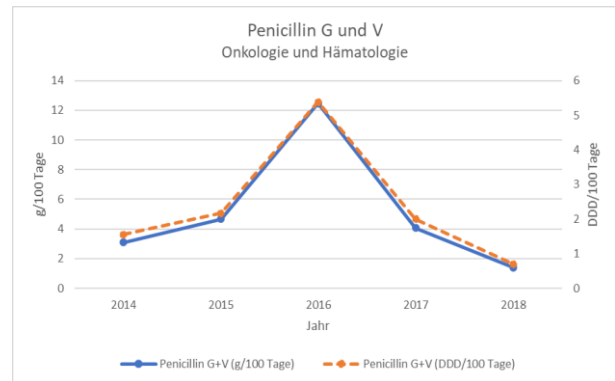


Abbildung 53: Onkologie und Hämatologie; Penicillin G und V

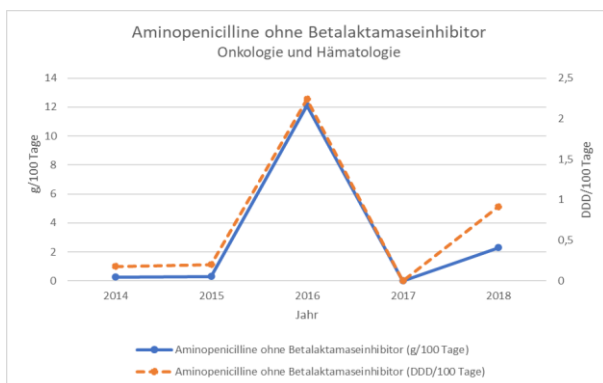


Abbildung 54: Onkologie und Hämatologie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor

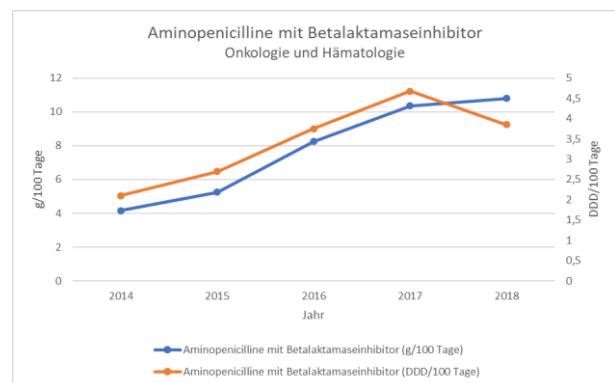


Abbildung 55: Onkologie und Hämatologie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor

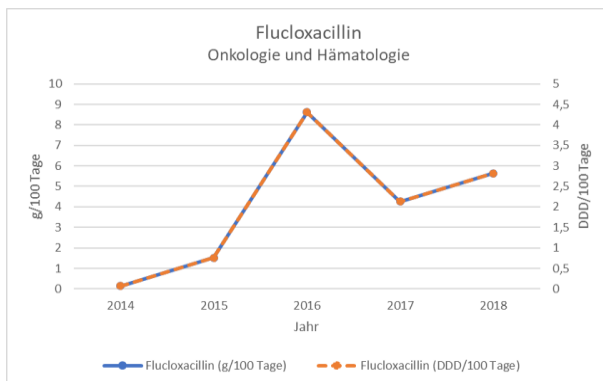


Abbildung 56: Onkologie und Hämatologie; Flucloxacillin

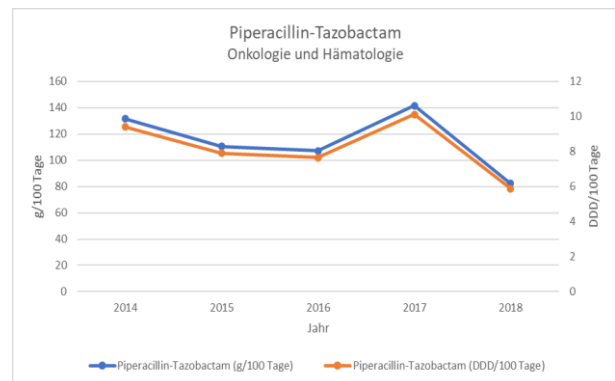


Abbildung 57: Onkologie und Hämatologie; Piperacillin-Tazobactam

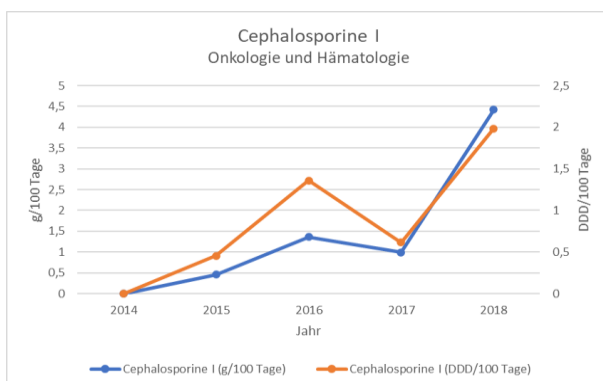


Abbildung 58: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine I

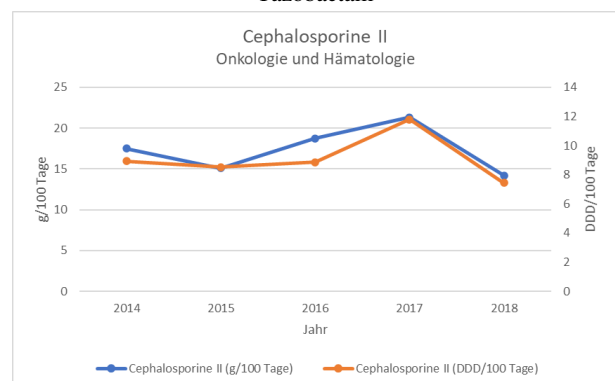


Abbildung 59: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine II

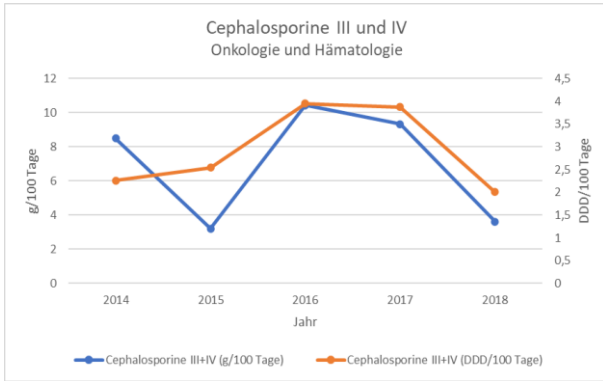


Abbildung 60: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine III und IV

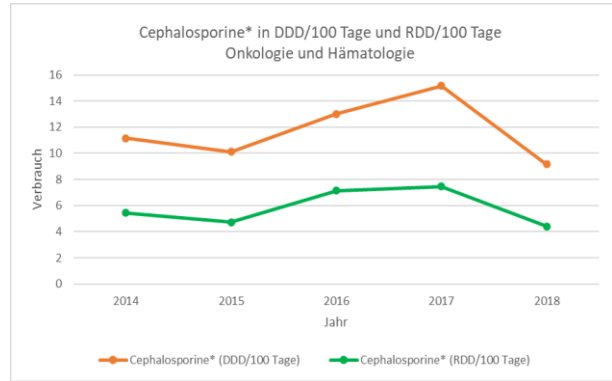


Abbildung 61: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

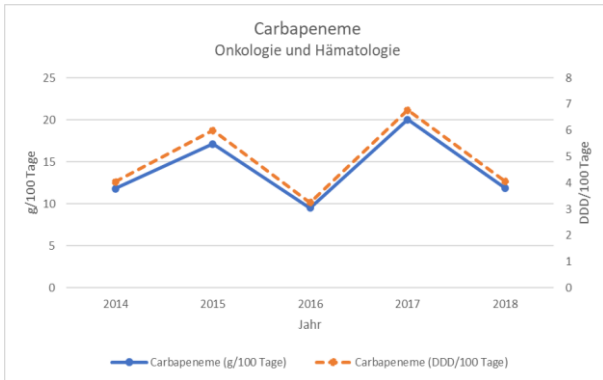


Abbildung 62: Onkologie und Hämatologie; Carbapeneme

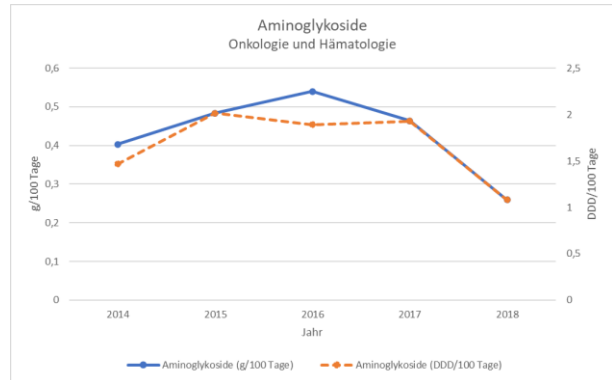


Abbildung 63: Onkologie und Hämatologie; Aminoglykoside

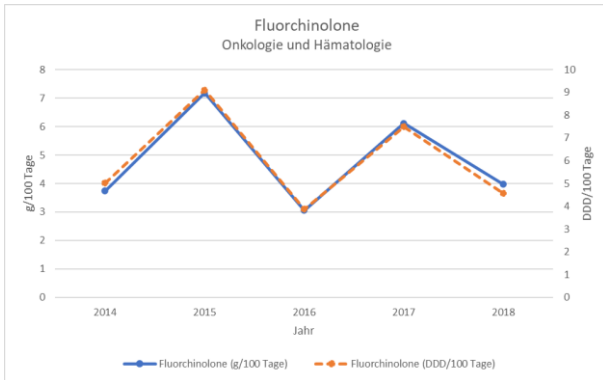


Abbildung 64: Onkologie und Hämatologie; Fluorchinolone

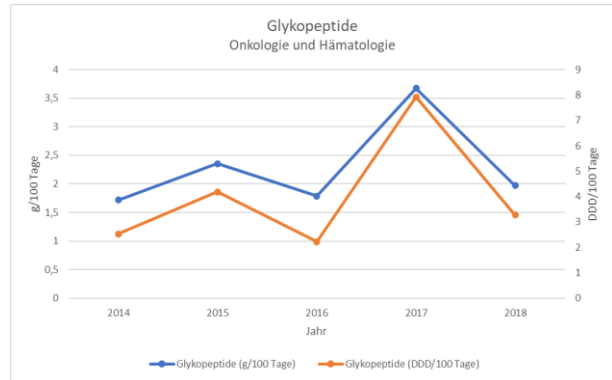


Abbildung 65: Onkologie und Hämatologie; Glykopeptide

9.3 Vergleich der Abteilungen

Der Verbrauch ausgewählter Antibiotikagruppen und Leitsubstanzen in g/100 Tage wurde im Vergleich zwischen den vier Abteilungen einerseits longitudinal über den Zeitraum von 2014 bis 2018 sowie andererseits als kumulativer Verbrauch der fünf Jahre graphisch dargestellt. Die zu diesem Kapitel gehörigen Abbildungen sind in Kapitel 9.3.1.1 „Abbildungen Vergleich der Abteilungen“ aufgeführt. Die zugehörigen Wertetabellen sind in Anhang 17.5.4 aufgelistet.

Die graphische Darstellung des Gesamtverbrauchs an Penicillinen (Abbildung 66) zeigt im Vergleich zwischen den vier Abteilungen, dass die Abteilung Onkologie und Hämatologie den mit Abstand höchsten Verbrauch an Penicillinen mit einem Maximum im Jahr 2017 von 160,3 g/100 Tage verzeichnet. Die Kurven des Verbrauchs der Intensivstation, Allgemeinpädiatrie und Kardiologie verlaufen eng aneinander und zeigen einen insgesamt aufsteigenden Trend. Nur in der Kardiologie ist von 2017 auf 2018 entgegen dem Trend eine deutliche Abnahme des Verbrauchs auf 24,8 g/100 Tage zu erkennen.

Der Verbrauch an Penicillin G und V ist in Abbildung 67 zu sehen. Zu erkennen ist ein auffällig hoher Verbrauch von 26,0 g/100 Tage in der Kardiologie im Jahr 2017. Im Vergleich der Abteilungen verzeichnet die Abteilung Intensivstation den geringsten Verbrauch. Die Abteilung Onkologie und Hämatologie verbraucht von 2014 bis 2016 die größte Menge an Penicillin G und V. In den Jahren 2017 und 2018 liegt der höchste Verbrauchswert bei der Kardiologie.

Die graphische Darstellung des Gesamtverbrauchs der Aminopenicilline (Abbildung 68) zeigt, dass die Intensivstation in allen fünf Jahren des Beobachtungszeitraumes den höchsten Jahresverbrauch an Aminopenicillinen hat. Der Verbrauch der anderen drei Abteilungen liegt, mit Ausnahme der Onkologie und Hämatologie im Jahr 2016, deutlich unterhalb der Werte der Intensivstation. Bei allen vier Stationen ist ein aufsteigender Trend zu beobachten.

In Abbildung 69 ist der Piperacillin-Verbrauch der Jahre 2014 bis 2018 dargestellt. Ab 2015 ist ein deutlich ansteigender Verbrauch an Piperacillin auf der Intensivstation zu erkennen, die Verbrauchswerte liegen 2015 bis 2018 deutlich über den Werten der anderen drei Abteilungen. In der Kardiologie wird lediglich in den Jahren 2014 und 2016 Piperacillin eingesetzt, auf der Onkologie und Hämatologie wird von 2014 bis 2018 kein Piperacillin verwendet.

Bei der Darstellung des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Abteilungen (Abbildung 70) fällt auf, dass die Abteilung Hämatologie und Onkologie von 2014 bis 2018 den mit Abstand höchsten Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam verzeichnet. Insgesamt lässt sich hier jedoch zwischen 2014 und 2018 ein abnehmender Trend beobachten. In den Abteilungen Intensivstation und Allgemeinpädiatrie lässt sich hingegen ein aufsteigender Trend ausmachen. Die Kardiologie verzeichnet im Vergleich der Abteilungen den geringsten medianen Verbrauch der Jahresverbrauchswerte an Piperacillin-Tazobactam (8,7 g/100 Tage).

In der Graphik des Carbapenem-Verbrauchs nach Abteilungen (Abbildung 71) ist zu erkennen, dass die Onkologie und Hämatologie in 3 von 5 Jahren den höchsten Verbrauch an Carbapenemen verzeichnet. Im Jahr 2016 liegt der höchste Verbrauch bei der Intensivstation (10,8 g/100 Tage) vor, die im Vergleich der Abteilungen die insgesamt zweithöchsten Verbrauchswerte im Auswertungszeitraum aufweist. Die Verbrauchswerte der Allgemeinpädiatrie und Kardiologie liegen nah beieinander. Der Median der Jahresverbrauchswerte liegt bei 3,0 g/100 Tage (Allgemeinpädiatrie) und 3,5 g/100 Tage (Kardiologie).

Der Gesamtverbrauch der Cephalosporine (Cephalosporine der Gruppen I-V) nach Abteilungen (Abbildung 72) zeigt, dass die Kardiologie über den Zeitraum von 2014 bis 2016 sowie 2018 am meisten Cephalosporine verwendet. Im Jahr 2017 verzeichnet die Onkologie und Hämatologie den höchsten Verbrauch der Abteilungen (35,6 g/100 Tage). Die Kurven des Verbrauchs der Intensivstation, Allgemeinpädiatrie und Onkologie und Hämatologie liegen nah beieinander. Der Median der Jahresverbrauchswerte der Abteilungen liegt zwischen 25,3 g/100 Tage (Intensivstation) und 27,7 g/100 Tage (Allgemeinpädiatrie). Betrachtet man die prozentuale Veränderung des Gesamtverbrauchs der Cephalosporine zwischen 2014 und 2018 kann in allen vier Abteilungen ein abnehmender Trend beobachtet werden (siehe Anhang 17.5.4). Auf der Intensivstation und der Kardiologie ist eine Abnahme um -14% zu beobachten, gefolgt von der Onkologie und Hämatologie (-10%) und der Allgemeinpädiatrie mit - 8%.

Der Vergleich des Verbrauchs der Glykopeptide zwischen den Abteilungen (Abbildung 73) zeigt, dass die Intensivstation in den Jahren 2014, 2016 und 2018 die meisten Glykopeptide verbraucht. 2015 und 2017 verzeichnet die Onkologie und Hämatologie den höchsten Verbrauch. In allen vier Abteilungen ist zwischen 2014 und 2018 ein aufsteigender Trend zu beobachten. Die größte prozentuale Veränderung von 2014 auf 2018 ist in der Kardiologie mit einer Abweichung um + 113% zu beobachten.

Die Graphik des Verbrauchs der Aminolykoside zeigt, besonders in der Kardiologie, große Schwankungen zwischen den Jahren (Abbildung 74). Der höchste Verbrauch liegt in allen Jahren, mit Ausnahme des Jahres 2016, bei der Abteilung der Allgemeinpädiatrie. 2016 verzeichnet die Kardiologie den höchsten Verbrauch.

Betrachtet man die graphische Darstellung des Verbrauchs der Fluorchinolone (Abbildung 75), so ist zu erkennen, dass von 2014 bis 2018 die Abteilung Hämatologie und Onkologie den höchsten Verbrauch verzeichnet, gefolgt von der Intensivstation, deren Kurve einen leicht abnehmenden Trend aufzeigt. Die Kardiologie zeigt hingegen einen leicht ansteigenden Kurvenverlauf.

Abbildung 76 zeigt den kumulativen Gesamtverbrauch aller Cephalosporine nach Abteilungen. Es wird deutlich, dass der höchste kumulative Verbrauch an Cephalosporinen (I-V) in der Abteilung der Kardiologie vorliegt (187,1 g/100 Tage). Die Abteilungen Onkologie und Hämatologie sowie Allgemeinpädiatrie verzeichnen den zweithöchsten kumulativen Verbrauch (134,4 bzw. 134,0 g/100 Tage). Auf der Intensivstation werden - kumulativ gesehen - am wenigsten Cephalosporine verwendet (124,4 g/100 Tage).

In Abbildung 77 ist der kumulative Gesamtverbrauch der Jahre 2014 bis 2018 der Cephalosporine II nach Abteilungen dargestellt. Zu erkennen ist, dass die Abteilung Kardiologie den höchsten kumulativen Verbrauch von 149,9 g/100 Tage verzeichnet. Der zweithöchste Verbrauch liegt bei der Onkologie und Hämatologie mit 86,8 g/100 Tage vor, gefolgt von der Intensivstation mit 68,5 g/100 Tage. Die Abteilung Allgemeinpädiatrie verbraucht im Zeitraum 2014 bis 2018 die geringste Menge an Cephalosporinen der Gruppe II (52,4 g/100 Tage).

Abbildung 78 zeigt den kumulativen Verbrauch der Cephalosporine III und IV nach Abteilungen. Dabei fällt auf, dass die Allgemeinpädiatrie im Vergleich mit den anderen Abteilungen den höchsten kumulativen Verbrauch verzeichnet (74,7 g/100 Tage), die Kardiologie hingegen den niedrigsten (25,8 g/100 Tage).

Betrachtet man den kumulativen Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam nach Abteilungen (Abbildung 79) so ist zu erkennen, dass in der Onkologie und Hämatologie der mit Abstand höchste Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam vorliegt (573,2 g/100 Tage). Es folgt die Intensivstation mit 85,6 g/100 Tage, die Allgemeinpädiatrie mit 71,5 g/100 Tage und die Kardiologie mit dem niedrigsten Verbrauch der Abteilungen (54,3 g/100 Tage).

Der kumulative Verbrauch von Meropenem nach Abteilungen ist in Abbildung 80 dargestellt. Die Hämatologie und Onkologie verwendet insgesamt am meisten Meropenem (69,4 g/100 Tage) gefolgt von der Intensivstation (55,7 g/100 Tage). Die kinder-kardiologische Abteilung sowie die Allgemeinpädiatrie verbrauchen deutlich geringere Mengen an Meropenem (17,3 g/100 Tage bzw. 17,0 g/100 Tage).

Abbildung 81 stellt den kumulativen Verbrauch der Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor nach Abteilungen dar. Die Intensivstation verwendet 2014 bis 2018 die größte Menge im Vergleich der Abteilungen (99,1 g/100 Tage). Die kleinste Menge wird auf der Kardiologie (36,0 g/100 Tage) verschrieben.

In der Abteilung Intensivstation verzeichnet die Antibiotikagruppe der Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor in den Jahren 2014 bis 2018 den insgesamt höchsten kumulativen Verbrauch von 99,1 g/100 Tage (Abbildung 81), in der Allgemeinpädiatrie sind es dagegen die Cephalosporine III und IV mit 74,7 g/100 Tage (Abbildung 78). In der Kardiologie kann der höchste kumulative Verbrauch bei der Antibiotikagruppe der Cephalosporine II (149,9 g/100 Tage) beobachtet werden (Abbildung 77). Die Abteilung Hämatologie und Onkologie verzeichnet mit dem Verbrauch des Antibiotikums Piperacillin-Tazobactam den höchsten kumulativen Verbrauch aller Abteilungen von 573,2 g/100 Tage (Abbildung 79).

Tabelle 31 im Anhang 17.5.4 zeigt zudem die Antibiotikagruppen mit den höchsten Jahresverbrauchswerten in g/100 Tage der jeweiligen Abteilung.

9.3.1.1 Abbildungen Vergleich der Abteilungen

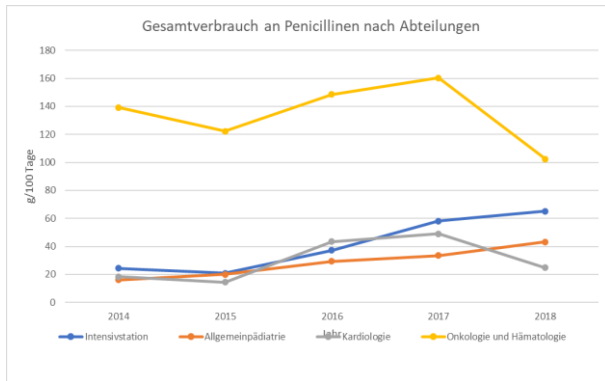


Abbildung 66: Gesamtverbrauch an Penicillinen nach Abteilungen

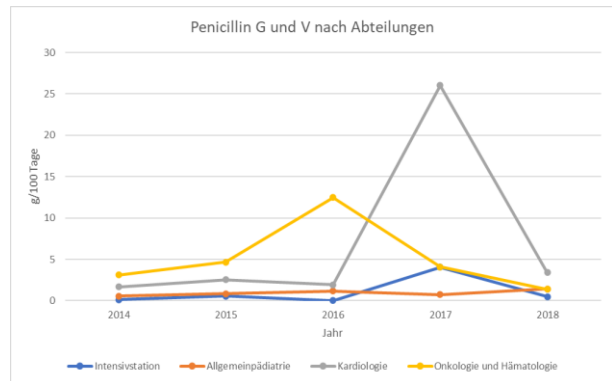


Abbildung 67: Penicillin G und V nach Abteilungen

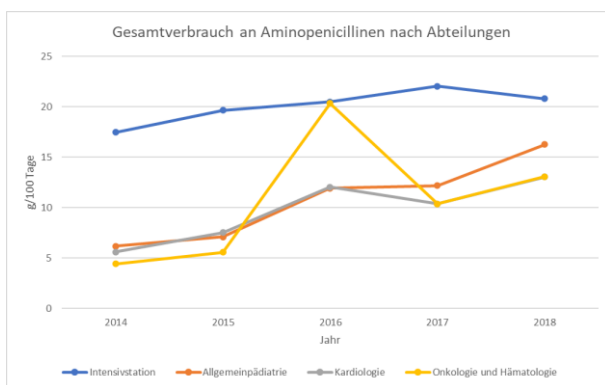


Abbildung 68: Gesamtverbrauch an Aminopenicillinen nach Abteilungen

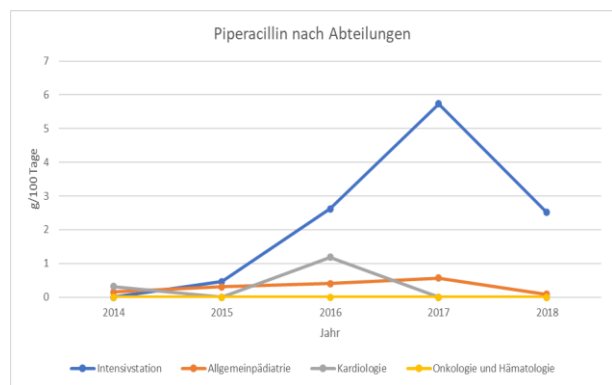


Abbildung 69: Piperacillin nach Abteilungen

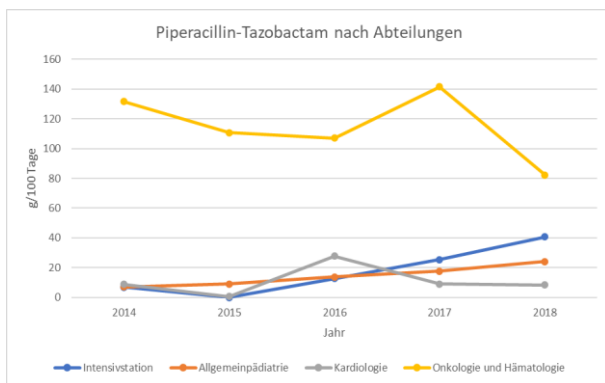


Abbildung 70: Piperacillin-Tazobactam nach Abteilungen

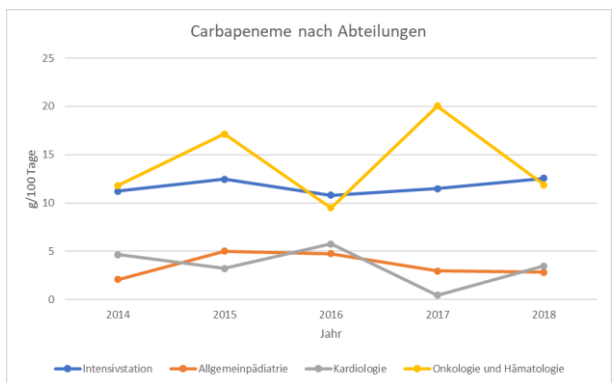


Abbildung 71: Carbapeneme nach Abteilungen

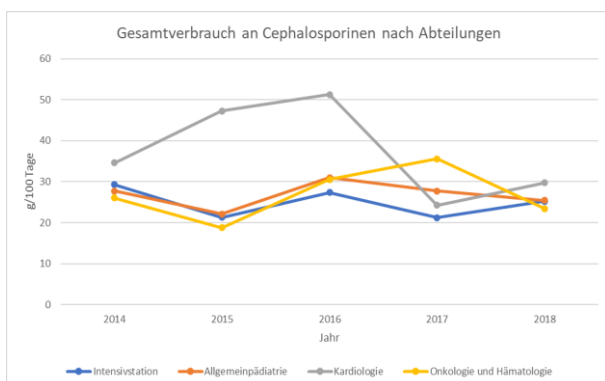


Abbildung 72: Gesamtverbrauch Cephalosporine nach Abteilungen

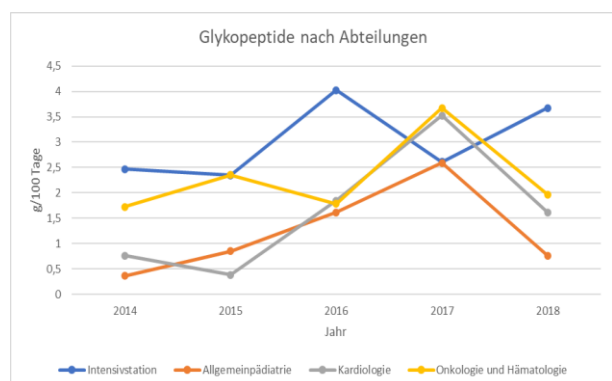


Abbildung 73: Glykopeptide nach Abteilungen

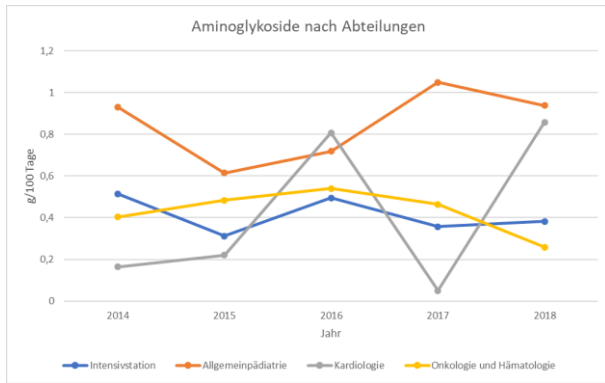


Abbildung 74: Aminoglykoside nach Abteilungen

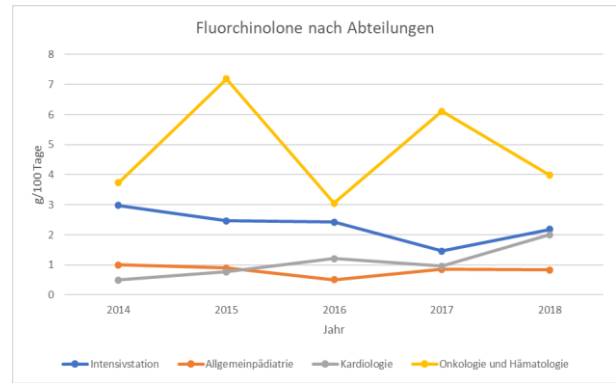


Abbildung 75: Fluorchinolone nach Abteilungen

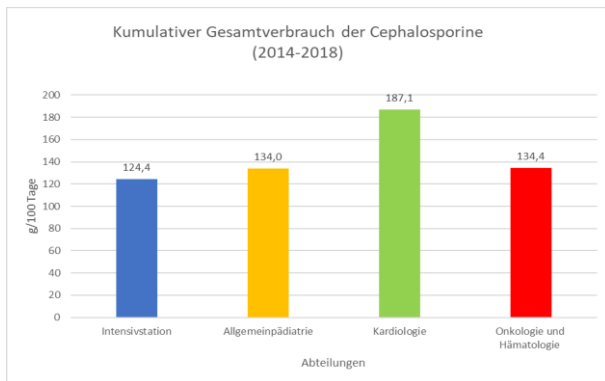


Abbildung 76: Kumulativer Gesamtverbrauch der Cephalosporine

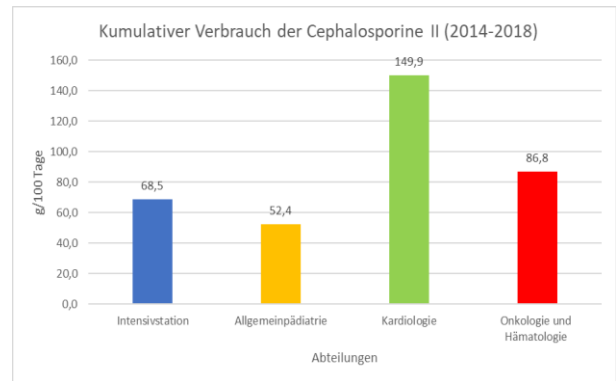


Abbildung 77: Kumulativer Verbrauch der Cephalosporine II

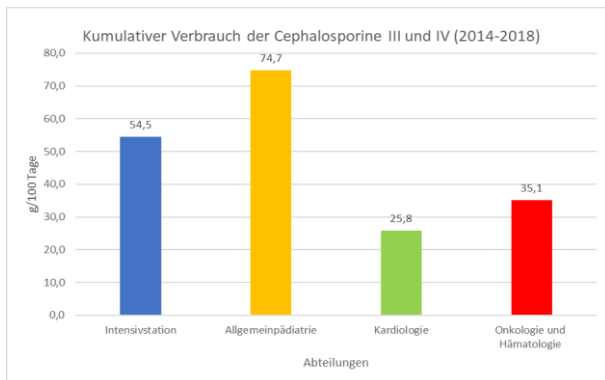


Abbildung 78: Kumulativer Verbrauch der Cephalosporine III und IV

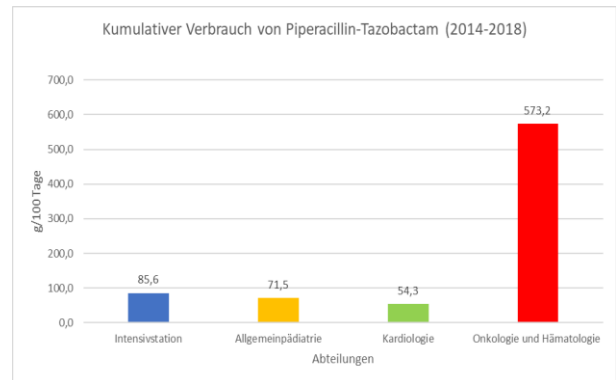


Abbildung 79: Kumulativer Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam

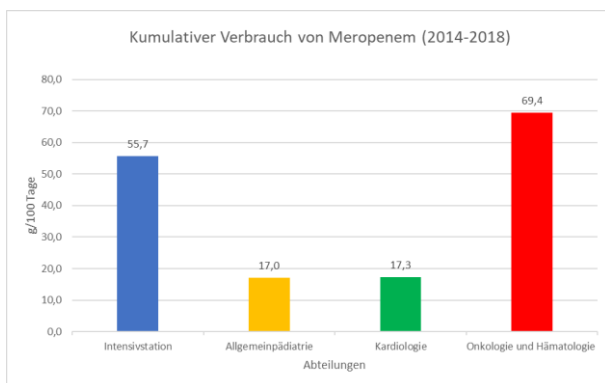


Abbildung 80: Kumulativer Verbrauch von Meropenem

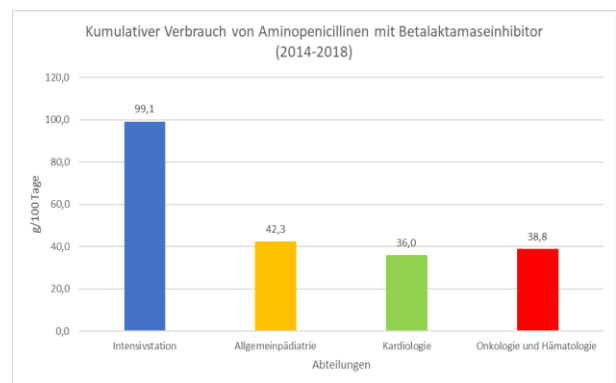


Abbildung 81: Kumulativer Verbrauch von Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor

9.4 Verbrauchsquotienten

9.4.1 Penicillin / Cephalosporin-Quotient

In Tabelle 2 ist die Berechnung der Quotienten (Definition siehe Kapitel 8.1; Datenbasis) für die Abteilung Intensivstation zu sehen. Der Verbrauch der Penicilline steigt ab 2015 über die Jahre stetig an, der Verbrauch der Cephalosporine nimmt hingegen ab. Dadurch steigt der Quotient von 0,8 im Jahr 2014 auf 2,7 in 2018 an.

Abteilung Intensivstation					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Penicilline in g/100 Tage	24,4	20,9	37,3	58,0	64,6
Cephalosporine in g/100 Tage	29,1	21,3	27,4	21,2	24,0
Penicillin / Cephalosporin-Quotient	0,8	1,0	1,4	2,7	2,7

Tabelle 2: Intensivstation; Penicillin / Cephalosporin-Quotient

In der Allgemeinpädiatrie (Tabelle 3) ist ebenfalls eine Zunahme des Penicillin-Verbrauchs von 14,2 g/100 Tage (2014) auf 38,6 g/100 Tage (2018) zu erkennen. Der Cephalosporin-Verbrauch zeigt hingegen, mit einer Ausnahme im Jahr 2016, einen leicht abnehmenden Trend. Dies hat eine Zunahme des Quotienten von 0,5 im Jahr 2014 auf 1,6 im Jahr 2018 zur Folge.

Abteilung Allgemeinpädiatrie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Penicilline in g/100 Tage	14,2	18,4	26,6	30,8	38,6
Cephalosporine in g/100 Tage	27,3	21,1	28,2	26,3	24,2
Penicillin / Cephalosporin-Quotient	0,5	0,9	0,9	1,2	1,6

Tabelle 3: Allgemeinpädiatrie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient

In der Kinderkardiologie (Tabelle 4) sinkt der Quotient von 0,4 im Jahr 2014 auf ein Minimum von 0,2 im Jahr 2015 aufgrund eines Anstiegs des Verbrauchs der Cephalosporine und einer gleichzeitigen Abnahme des Verbrauchs der Penicilline. 2017 liegt der Quotient bei einem Maximum von 1,9. Dies kann auf eine Zunahme des Verbrauchs der Penicilline (45,0 g/100 Tage) und eine gleichzeitige Abnahme des Verbrauchs der Cephalosporine (23,3 g/100 Tage) zurückgeführt werden. Im Jahr 2018 nimmt der Verbrauch der Penicilline im Vergleich zu den Cephalosporinen deutlich ab, er sinkt auf 16,5 g/100 Tage. Der Verbrauch der Cephalosporine steigt hingegen auf 27,4 g/100 Tage. Der Quotient sinkt dadurch auf 0,6.

Abteilung Kardiologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Penicilline in g/100 Tage	14,9	8,8	38,2	45,0	16,5
Cephalosporine in g/100 Tage	33,3	42,3	49,3	23,3	27,4
Penicillin / Cephalosporin-Quotient	0,4	0,2	0,8	1,9	0,6

Tabelle 4: Kardiologie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient

In der Hämatologie und Onkologie (Tabelle 5) nimmt der Quotient im Vergleich mit den anderen drei Abteilungen höhere Werte an mit einem Maximum von 6,5 im Jahr 2015 und einem Minimum von 4,7 im Jahr 2016. Die größeren Quotienten kommen dadurch zustande, dass der Verbrauch an Penicillinen im Vergleich zu den Cephalosporinen deutlich höher ist.

Abteilung Hämatologie und Onkologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Penicilline in g/100 Tage	133,1	114,5	134,6	150,5	95,9
Cephalosporine in g/100 Tage	26,0	17,7	28,7	30,3	17,4
Penicillin / Cephalosporin-Quotient	5,1	6,5	4,7	5,0	5,5

Tabelle 5: Hämatologie und Onkologie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient

In Abbildung 82 ist der abteilungsbezogene Penicillin / Cephalosporin-Quotient im Verlauf von 2014 bis 2018 graphisch für alle unterschiedlichen Abteilungen dargestellt.

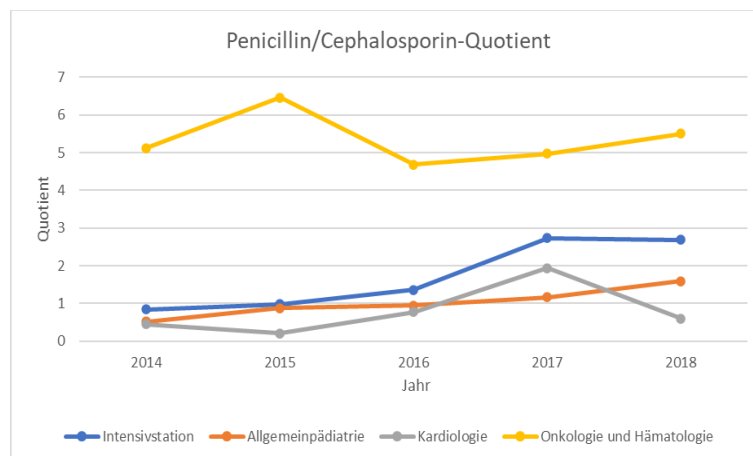


Abbildung 82: Penicillin / Cephalosporin-Quotient

9.4.2 Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient

Der Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient der Intensivstation steigt von 4,8 im Jahr 2014 auf 7,7 im Jahr 2018 (Tabelle 6). Grund dafür ist der steigende Verbrauch an Breitspektrum-Betalaktamantibiotika (2014: 53,5 g/100 Tage; 2018: 87,3 g/100 Tage). Der Verbrauch an Carbapenemen bleibt von 2014 bis 2018 weitgehend konstant.

Abteilung Intensivstation					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Breitspektrum Betalaktam in g/100 Tage	53,5	41,4	63,1	73,5	87,3
Carbapeneme in g/100 Tage	11,2	12,5	10,8	11,5	11,3
Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient	4,8	3,3	5,8	6,4	7,7

Tabelle 6: Intensivstation; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient

Aufgrund der Zunahme des Carbapenemverbrauchs in der Allgemeinpädiatrie von 2,1 g/100 Tage (2014) auf 5,0 g/100 Tage (2015) sinkt der Quotient zunächst von 18,8 im Jahr 2014 auf 6,9 in 2015 (Tabelle 7). In den Jahren 2016 bis 2018 nimmt der Verbrauch von Breitspektrum-Betalaktamantibiotika jedoch jährlich zu und der Verbrauch an Carbapenemen simultan ab. Dadurch steigt der Quotient stetig an. Im Jahr 2018 beträgt er 20,6.

Abteilung Allgemeinpädiatrie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Breitspektrum Betalaktam in g/100 Tage	38,9	34,8	51,7	53,3	58,3
Carbapeneme in g/100 Tage	2,1	5,0	4,8	3,0	2,8
Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient	18,8	6,9	10,9	18,0	20,6

Tabelle 7: Allgemeinpädiatrie; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient

In der Kinderkardiologie fällt ein besonders hoher Quotient von 81,5 im Jahr 2017 auf (Tabelle 8). Ursächlich dafür ist ein sehr niedriger Verbrauch von Carbapenemen von 0,5 g/100 Tage im Jahr 2017. Insgesamt liegt der Verbrauch an Breitspektrum-Betalaktamantibiotika über dem Verbrauch von Carbapenemen, weshalb sich die Quotienten, mit Ausnahme des Quotienten im Jahr 2017, zwischen 9,9 (2014) und 15,1 (2016) befinden.

Abteilung Kardiologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Breitspektrum Betalaktam in g/100 Tage	46,1	46,5	86,9	38,8	43,0
Carbapeneme in g/100 Tage	4,6	3,2	5,8	0,5	3,5
Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient	9,9	14,4	15,1	81,5	12,4

Tabelle 8: Kardiologie; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient

In Tabelle 9, welche den Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient der Abteilung Hämatologie und Onkologie zeigt, ist zu erkennen, dass aufgrund des deutlich höheren Verbrauchs an Breitspektrum-Betalaktamantibiotika im Vergleich zu den Carbapenemen der Quotient zwischen 7,6 im Jahr 2015 und 14,7 im Jahr 2016 liegt.

Abteilung Hämatologie und Onkologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
Breitspektrum Betalaktam in g/100 Tage	159,0	129,9	139,3	176,3	106,4
Carbapeneme in g/100 Tage	11,8	17,1	9,5	20,0	11,9
Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient	13,4	7,6	14,7	8,8	8,9

Tabelle 9: Hämatologie und Onkologie; Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient

Abbildung 83 stellt den Verlauf des Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotienten von 2014 bis 2018 für die verschiedenen Abteilungen dar.

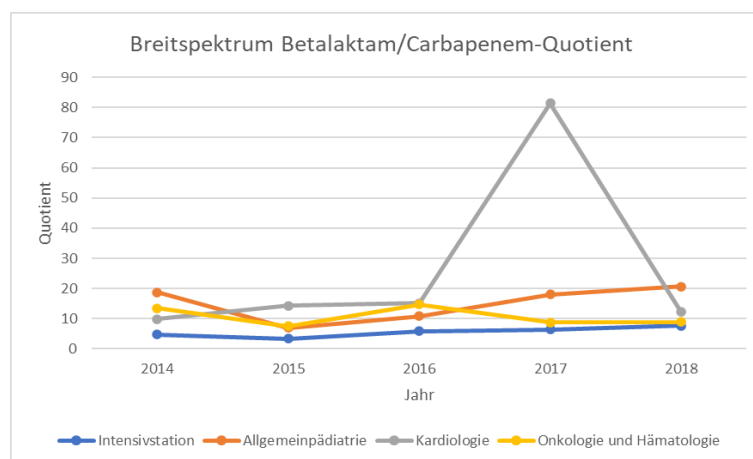


Abbildung 83: Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient

9.5 Case Mix Index

In Anhang 17.7 „Wertetabellen Case Mix Index (CMI)“ sind die abteilungsbezogenen, monatlichen CMI-Daten hinterlegt. Die Auswertung des CMI beschränkt sich dabei auf die Jahre 2017 und 2018.

In Tabelle 10 sind der CMI, der Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam und der Quotient aus beiden quartalsweise für die Intensivstation dargestellt. Abbildung 84 zeigt den longitudinalen Verlauf des Quotienten.

Zu erkennen ist, dass das Verhältnis des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam zum CMI in den Quartalen 01-2017 bis 04-2017 weitgehend konstant bleibt. In den folgenden vier Quartalen sind jedoch Veränderungen des Quotienten zu beobachten. Im Quartal 01-2018 ist eine Zunahme des Antibiotikaverbrauchs auf 55,4 g/100 Tage (4,0 DDD/100 Tage) bei einer gleichzeitigen Abnahme des CMI auf 2,7 zu beobachten. Der Quotient steigt dadurch auf 20,5 (g/100 Tage) bzw. 1,5 (DDD/100 Tage) an. Im darauffolgenden Quartal 02-2018 steigt der CMI auf 7,1 und der Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam sinkt auf 9,6 g/100 Tage (0,7 DDD/100 Tage) ab. Der Quotient fällt auf 4,5 (g/100 Tage) bzw. 0,3 (DDD/100 Tage) ab.

Intensivstation					
Quartal	gemittelter CMI	Piperacillin-Tazobactam (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam (DDD/100Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (DDD/100 Tage)
01-2017	3,3	20,8	1,5	6,4	0,5
02-2017	6,2	31,7	2,3	5,1	0,4
03-2017	4,2	20,9	1,5	5,0	0,4
04-2017	6,6	28,0	2,0	4,2	0,3
01-2018	2,7	55,4	4,0	20,5	1,5
02-2018	7,1	9,6	0,7	1,4	0,1
03-2018	7,6	34,5	2,5	4,5	0,3
04-2018	7,9	67,6	4,8	8,5	0,6

Tabelle 10: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

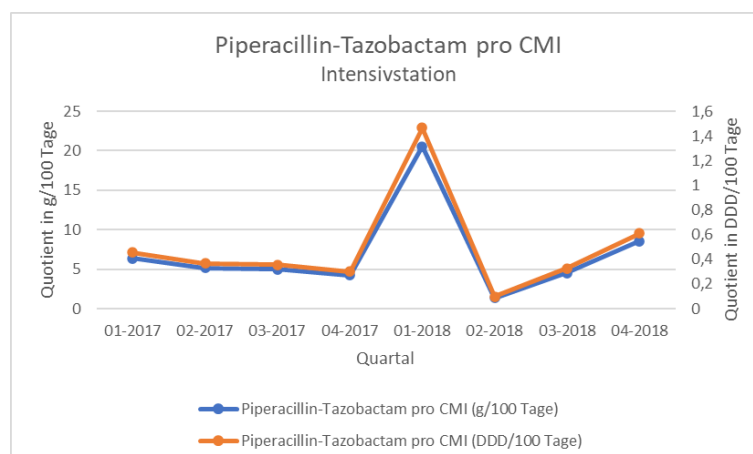


Abbildung 84: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

In der Allgemeinpädiatrie ist der CMI im Vergleich zur Intensivstation aufgrund der geringeren Komorbiditäten und Komplikationen sowie aufgrund des geringeren Ressourcenverbrauchs (z.B. Beatmung, Katecholamintherapie usw.) niedriger, weshalb der Quotient (Piperacillin-Tazobactam / CMI) höher als auf der Intensivstation liegt (Tabelle 11). In Abbildung 85 ist zu sehen, dass der Quotient im Quartal 04-2017 deutlich niedriger ausfällt. Der Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam ist in diesem Quartal im Vergleich zu den anderen Quartalen stark gesunken. Der CMI bleibt allerdings annähernd gleich bei 0,9. Dadurch sinkt der Quotient auf 7,0 (g/100 Tage) bzw. 0,5 (DDD/100 Tage).

Allgemeinpädiatrie					
Quartal	gemittelter CMI	Piperacillin-Tazobactam (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam (DDD/100Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (DDD/100 Tage)
01-2017	0,7	17,0	1,2	25,2	1,8
02-2017	0,8	18,1	1,3	21,6	1,5
03-2017	1,0	30,1	2,2	31,5	2,3
04-2017	0,9	6,0	0,4	7,0	0,5
01-2018	0,9	23,3	1,7	26,8	1,9
02-2018	0,9	20,7	1,5	23,1	1,7
03-2018	0,8	23,2	1,7	29,5	2,1
04-2018	0,9	29,4	2,1	31,9	2,3

Tabelle 11: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

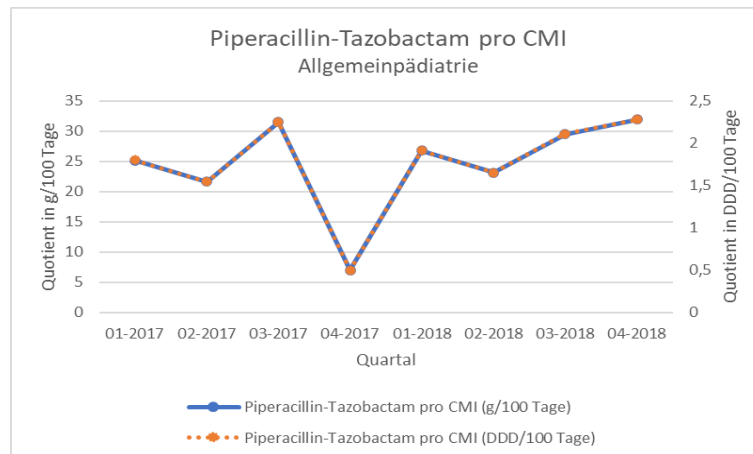


Abbildung 85: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

Bei der Betrachtung des Quotienten (Piperacillin-Tazobactam / CMI) in der Abteilung der Kardiologie ist zu beachten, dass im Quartal 02-2017 und 02-2018 kein Piperacillin-Tazobactam verwendet wurde (Tabelle 12). Der Quotient liegt zwischen 0,7 (g/100 Tage) bzw. 0,1 (DDD/100 Tage) und 10,8 (g/100 Tage) bzw. 0,8 (DDD/100 Tage) und zeigt damit große Schwankungen zwischen den Quartalen. Der kleinste Quotient liegt im Quartal 03-2018 vor. In diesem Quartal ist der höchste CMI von 3,4 bei

gleichzeitig geringstem Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam von 2,5 g/100 Tage bzw. 0,2 DDD/100 Tage (Quartal 02-2017 und 02-2018 ausgenommen) verzeichnet. Im Quartal 04-2018 sinkt der CMI um die Hälfte auf 1,7, der Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam steigt jedoch auf ein Maximum von 18,0 g/100 Tage (1,3 DDD/100 Tage). Der Quotient steigt dadurch auf 10,8 (g/100 Tage) bzw. 0,8 (DDD/100 Tage). Der longitudinale Verlauf des Quotienten ist in Abbildung 86 dargestellt.

Kardiologie					
Quartal	gemittelter CMI	Piperacillin-Tazobactam (g/100T)	Piperacillin-Tazobactam (DDD/100Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (DDD/100 Tage)
01-2017	1,5	12,8	0,9	8,3	0,6
02-2017	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0
03-2017	2,5	11,1	0,8	4,4	0,3
04-2017	2,0	10,6	0,8	5,4	0,4
01-2018	1,5	13,6	1,0	9,1	0,7
02-2018	2,1	0,0	0,0	0,0	0,0
03-2018	3,4	2,5	0,2	0,7	0,1
04-2018	1,7	18,0	1,3	10,8	0,8

Tabelle 12: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

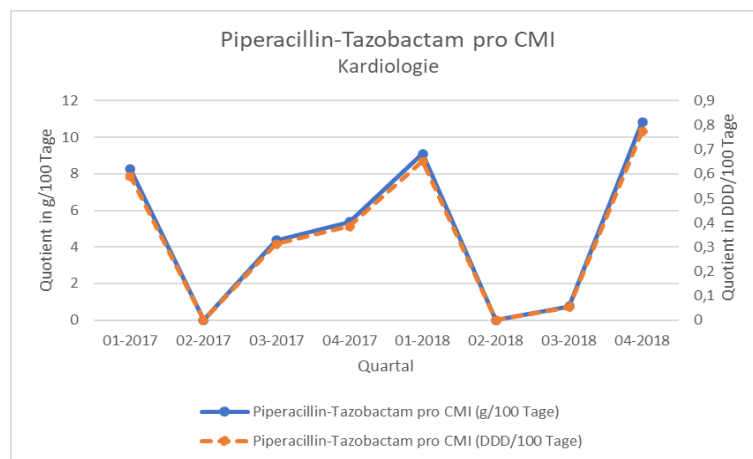


Abbildung 86: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

Betrachtet man den Verlauf des Quotienten der Hämatologie und Onkologie in Abbildung 87, so ist ein im Beobachtungszeitraum insgesamt abnehmender Trend zu erkennen. Ursächlich dafür ist die Abnahme des Verbrauchs an Piperacillin-Tazobactam bei gleichzeitig gleichbleibendem bzw. teilweise ansteigendem CMI (Tabelle 13).

Hämatologie und Onkologie					
Quartal	gemittelter CMI	Piperacillin-Tazobactam (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam (DDD/100Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (g/100 Tage)	Piperacillin-Tazobactam/CMI (DDD/100 Tage)
01-2017	0,9	152,3	10,9	176,4	12,6
02-2017	1,4	138,9	9,9	100,8	7,2
03-2017	1,2	160,0	11,4	134,2	9,6
04-2017	1,2	113,9	8,1	93,3	6,7
01-2018	1,2	68,8	4,9	59,5	4,3
02-2018	1,5	88,5	6,3	61,0	4,4
03-2018	1,2	63,1	4,5	53,1	3,8
04-2018	1,5	106,1	7,6	68,8	4,9

Tabelle 13: Hämatologie und Onkologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

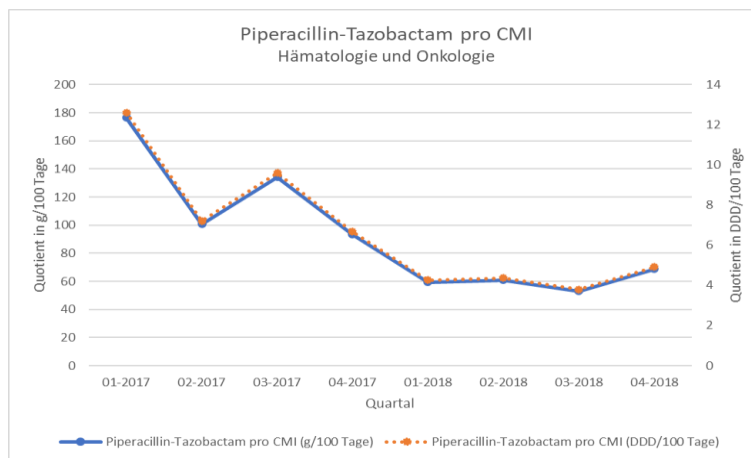


Abbildung 87: Hämatologie und Onkologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI

Statistisch wurde für die Korrelation der zwei nicht normalverteilten Variablen die Korrelation nach Spearman angewandt. Die Korrelation des quartalsweise gemittelten CMI mit dem quartalsweisen Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam wurde einerseits für alle vier Abteilungen zusammen (nicht-abteilungsbezogen) und andererseits aufgeteilt nach Abteilungen durchgeführt. Die zugehörigen Ergebnistabellen sind in Anhang 17.6 „Korrelation des CMI mit dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam“ aufgeführt.

Die nicht-abteilungsbezogene Korrelation ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r = -0,151$. Dies ist als keine vorhandene Korrelation zwischen dem CMI und dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam zu werten.

Die abteilungsbezogene Korrelation zeigt ebenfalls keine Korrelation auf der Intensivstation ($r = 0,238$) und eine schwache bis mäßig positive Korrelation in der Abteilung der Allgemeinpädiatrie mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,587$. In der Abteilung Kardiologie beträgt der Korrelationskoeffizient $r = -0,735$ ($p < 0,05$) und stellt damit eine mäßig negative Korrelation dar. Die negative Korrelation bedeutet in diesem Fall, dass der Verbrauch an Piperacillin-Tazobactam steigt, wenn der CMI sinkt. In der Abteilung Onkologie und Hämatologie ergibt die Korrelation nach Spearman den Korrelationskoeffizienten $r = -0,268$, es liegt somit keine Korrelation vor.

9.6 Korrelation von g/100 Tage und DDD/100 Tage

Für die Korrelation der zwei nicht normalverteilten Variablen g/100 Tage und DDD/100 Tage wurde die Korrelation nach Spearman durchgeführt. Zusätzlich wurden für einzelne Antibiotikagruppen exemplarisch Streudiagramme aufgeführt, um den Zusammenhang der beiden Einheiten verdeutlichen zu können.

Die Korrelation aller Verbrauchswerte in g/100 Tage mit den Verbrauchswerten in DDD/100 Tage ergibt einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,916$ ($p < 0,01$). Die beiden Einheiten zeigen somit eine stark positive Korrelation.

Betrachtet man die Korrelation des Verbrauchs zwischen g/100 Tage und DDD/100 Tage innerhalb verschiedener Antibiotikagruppen (Tabelle 14) fällt eine je nach Gruppe unterschiedlich starke Korrelation auf. Die im Vergleich schwächste Korrelation ist bei der Gruppe der Glykopeptide zu erkennen ($r = 0,850$), die stärkste Korrelation bei den Carbapenemen ($r = 0,997$).

Antibiotikagruppen	Korrelationskoeffizient nach Spearman	Signifikanzniveau
Penicillin G und V	$r = 0,994$	$p < 0,01$
Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	$r = 0,856$	$p < 0,01$
Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	$r = 0,931$	$p < 0,01$
Cephalosporine I	$r = 0,977$	$p < 0,01$
Cephalosporine II	$r = 0,905$	$p < 0,01$
Cephalosporine III und IV	$r = 0,972$	$p < 0,01$
Carbapeneme	$r = 0,997$	$p < 0,01$
Aminoglykoside	$r = 0,984$	$p < 0,01$
Glykopeptide	$r = 0,850$	$p < 0,01$
Fluorchinolone	$r = 0,989$	$p < 0,01$

Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten g/100 Tage und DDD/100 Tage

Abbildung 88 zeigt exemplarisch ein Streudiagramm der Quartals-Verbrauchswerte der Antibiotikagruppe Cephalosporine III und IV in g/100 Tage und DDD/100 Tage. Im Diagramm sind drei in unterschiedlicher Steigung verlaufende Geraden (grüne / rote / blaue Datenpunkte) erkennbar. Jede Gerade zeigt einen positiv linearen Zusammenhang zwischen dem Verbrauch in g/100 Tage und DDD/100 Tage. Die Korrelation beträgt jeweils $r = 1,0$. Die drei unterschiedlichen Steigungen der Geraden spiegeln die drei in dieser Antibiotikagruppe vorliegenden definierten DDD (-Faktoren) wider

(DDD Cefotaxim, Ceftazidim und Cefepim = 4g; DDD Ceftriaxon = 2g; DDD Cefpodoxim und Cefixim = 0,4g), die zur Berechnung des Verbrauchs in DDD/100 Tage verwendet wurden.

Abbildung 89 zeigt das Streudiagramm des zusammengefassten Jahresverbrauchs der Antibiotikagruppe Cephalosporine III und IV der vier Abteilungen. Bei der Addition der einzelnen Quartalswerte zu einem Jahresverbrauch ergibt sich aus den drei einzelnen DDD-Faktoren ein „Jahresfaktor“. Es ist zu erkennen, dass die Werte leicht verstreut entlang einer Geraden verlaufen. Es besteht ein weitgehend linearer Zusammenhang, jedoch sind auch Ausreißer zu erkennen. Die Korrelation der Jahresverbrauchswerte nach Spearman beträgt nun $r = 0,939$ ($p < 0,01$).

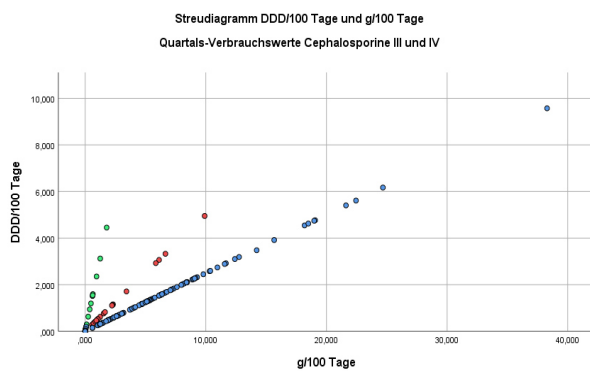


Abbildung 88: Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Cephalosporine III und IV

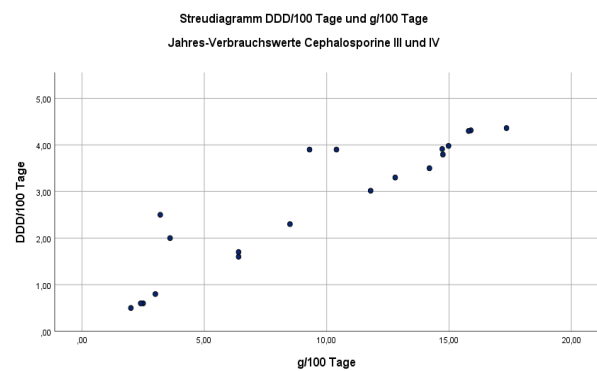


Abbildung 89: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Cephalosporine III und IV

Ein weiteres Beispiel ist in Abbildung 90 dargestellt. Die Abbildung zeigt das Streudiagramm der quartalsweisen Verbrauchswerte von Cefuroxim (oral und parenteral). Da die Verbrauchswerte der zwei verschiedenen Darreichungsformen mit ihren unterschiedlichen DDD-Faktoren in den Ausgangsdaten der Apotheke bereits zusammengefasst wurden, sind im Vergleich zu Abbildung 88 keine zwei linearen Geraden mit unterschiedlicher Steigung zu erkennen. Die Verbrauchswerte liegen verstreut scheinbar zwischen zwei Geraden, die durch die zwei DDD-Faktoren (Cefuroxim oral = 0,5g; parenteral = 3g) der unterschiedlichen Darreichungsformen zustande kommen.

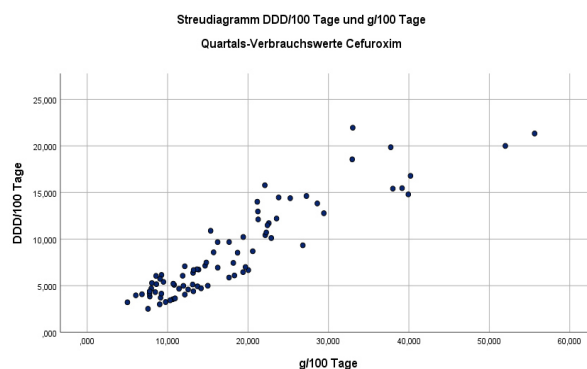


Abbildung 90 Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Cefuroxim

Abbildung 91 zeigt ein Streudiagramm der Quartals-Verbrauchswerte der Gruppe der Carbapeneme. Die dominierende blaue Gerade stellt die Verbrauchswerte des Antibiotikums Meropenem (DDD = 3) dar. Die rote und grüne Gerade entsprechen dem Verbrauch von Ertapenem (DDD = 1g) und Imipenem-Cilastatin (DDD = 2g). Im Vergleich der drei Geraden wird deutlich, dass die Verbrauchswerte von Ertapenem und Imipenem-Cilastatin einen sehr kleinen Anteil an den Gesamtverbrauchswerten der Gruppe der Carbapeneme ausmachen. Dies ist auch bei der Betrachtung des Streudiagramms der Jahresverbrauchswerte in Abbildung 92 sichtbar. Die Verbrauchswerte liegen eng beieinander auf einer Geraden, die der der blauen Datenpunkte aus Abbildung 91 sehr ähnlich ist. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman beträgt 0,995. Der kleine Anteil der Verbrauchswerte von Ertapenem und Imipenem-Cilastatin an den Gesamtverbrauchswerten hat keinen merklichen Einfluss auf das Streudiagramm der Jahresverbrauchswerte.

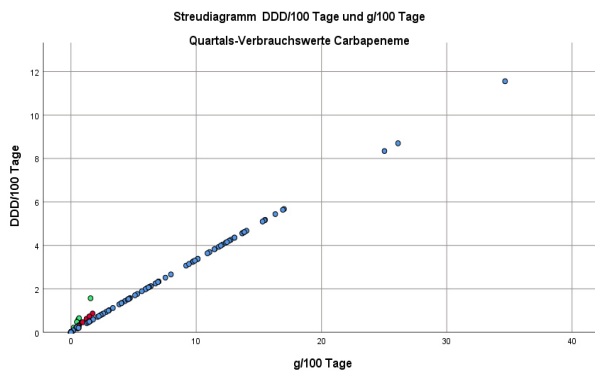


Abbildung 91: Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Carbapeneme

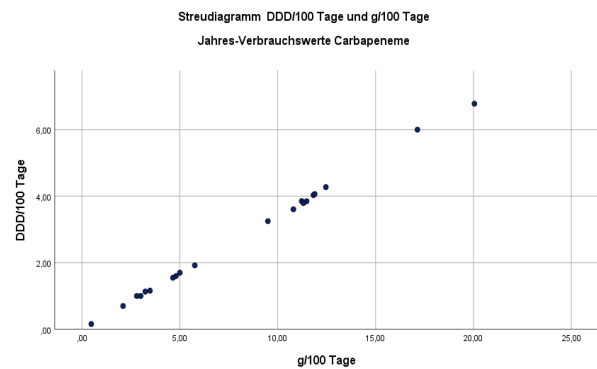


Abbildung 92: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Carbapeneme

Die quartalsweisen Verbrauchswerte der Gruppe der Glykopeptide (DDD Teicoplanin = 0,4g; DDD Vancomycin = 2g) sind in Abbildung 93 zu erkennen. Es sind zwei in unterschiedlicher Steigung verlaufende Geraden zu beobachten. Es ist keine primär dominierende Gerade erkennbar. Beide Antibiotika wurden demnach ungefähr gleich häufig eingesetzt. Die Zusammenfassung der Verbrauchswerte der zwei Antibiotika zu Jahresverbrauchswerten ist in Abbildung 94 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass die Jahresverbrauchswerte verstreut zwischen den zwei in Abbildung 93 gezeigten Geraden liegen. Die Korrelation beträgt in diesem Beispiel $r = 0,831$.

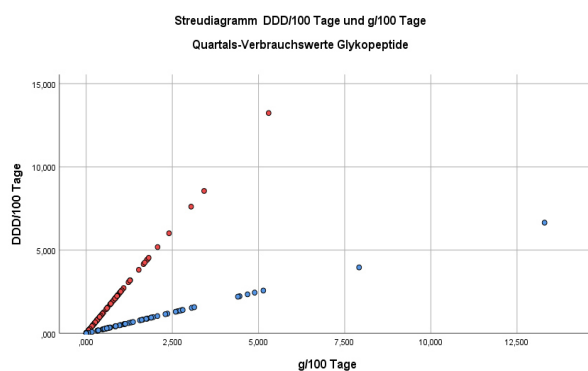


Abbildung 93 Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Glykopeptide

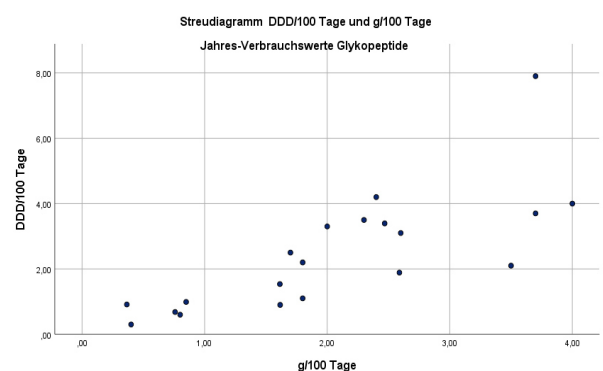


Abbildung 94: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Glykopeptide

10 DISKUSSION

10.1 Vergleich der Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage

Der Vergleich des Antibiotikaverbrauchs in g/100 Tage und DDD/100 Tage zeigte Unterschiede sowohl in der deskriptiven (abweichende Kurvenverläufe in Graphiken sowie unterschiedliche prozentuale Abweichungen), als auch in der statistischen Auswertung der Verbrauchswerte. Die Korrelation nach Spearman ergab Korrelationskoeffizienten zwischen $r = 0,850$ ($p < 0,05$) für die Antibiotikagruppe der Glykopeptide und $r = 0,997$ ($p < 0,05$) für die Gruppe der Carbapeneme.

Vergleicht man den Verbrauch einzelner Antibiotika, so unterscheidet sich der Verbrauch in DDD/100 Tage vom Verbrauch in g/100 Tage lediglich um den jeweiligen von der WHO definierten Faktor (DDD) (WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY, 2020b). Werden die Verbrauchswerte verschiedener Antibiotika zu Gruppen zusammengefasst, gehen bei der Addition die jeweils unterschiedlichen Umrechnungsfaktoren von g zu DDD mit ein. Anhand der Abbildungen in Abschnitt 9.6 des Ergebnisteils „Korrelation von g/100 Tage und DDD/100 Tage“ wird deutlich, wieso die Korrelation der zwei Einheiten je nach Antibiotikagruppe unterschiedliche Ergebnisse ergibt. Bei der Zusammenfassung unterschiedlicher Antibiotika mit unterschiedlichen DDD (=Faktoren) in einer Wirkstoffgruppe nimmt der lineare Zusammenhang und somit die Vergleichbarkeit des Verbrauchs in g/100 Tage und DDD/100 Tage zwischen den Jahren und Abteilungen ab. Bei der Addition der Verbrauchswerte verschiedener Antibiotika in DDD/100 Tage kommt es zur unterschiedlichen Gewichtung der Faktoren (DDD) je nach Ausgangsmenge des Antibiotikums in Gramm, Verhältnis des Verbrauchs der Antibiotika zueinander und Kombination der Antibiotika. Diese Merkmale unterscheiden sich von Jahr zu Jahr und zwischen den Abteilungen. Daraus resultieren in unterschiedlichen Verhältnissen zu g/100 Tage stehende Summen-Verbrauchswerte in DDD/100 Tage. Zum Beispiel lässt sich die sehr hohe Korrelation von $r = 0,997$ der Carbapeneme auf den nahezu ausschließlichen Einsatz von Meropenem (je nach Abteilung 90-100% des Carbapenem-Gesamtverbrauchs) zurückführen (Abbildung 92). In diesem Fall dominiert der DDD-Faktor des Meropenems ($DDD = 3$), die DDD-Faktoren von Ertapenem und Imipenem-Cilastatin haben kaum einen Einfluss. Die niedrigere Korrelation der Glykopeptide von $r = 0,850$ lässt sich wiederum anhand der Streudiagramme erklären (Abbildung 93 und Abbildung 94). Die quartalsweisen Verbrauchswerte der zwei Antibiotika Teicoplanin ($DDD = 0,4$) und Vancomycin ($DDD = 2$) wurden ungefähr gleich häufig eingesetzt. Bei der Zusammenfassung der beiden Antibiotika entstehen somit unterschiedliche „Jahres-DDD“, die zwischen 0,4 und 2 liegen. Die Streuung der Werte ist dadurch höher und die Korrelation folglich geringer.

In Zusammenschau von Korrelationen sowie deskriptiver und statistischer Ergebnisse erscheint die Verwendung der Einheit DDD/100 Tage als schlecht geeignet, um den Antibiotikaverbrauch in Gruppen zusammenzufassen, zu vergleichen und zu interpretieren.

Die Einheit g/100 Tage ist hierfür besser geeignet, da bei der Zusammenfassung der Verbrauchswerte verschiedener Antibiotika zu Gruppen die Ausgangsmengen in g addiert werden. Der Verbrauch wird nicht mithilfe eines zusätzlichen Umrechnungsfaktors berechnet, wodurch es zu keiner unterschiedlichen Gewichtung der Verbrauchsmengen kommen kann.

Jedoch ist weiterhin zu beachten, dass die Apothekendaten weder in g/100 Tage noch in DDD/100 Tage dem tatsächlichen Patienten- und Fall-bezogenen Antibiotikaverbrauch entsprechen, da sie lediglich die von der Apotheke an die jeweilige Kostenstelle gelieferten Mengen widerspiegeln (siehe Einleitung Kapitel 6.2.3 „Besonderheiten in der Pädiatrie“). Aufgrund der unterschiedlichen Dosierung von Antibiotika in der Pädiatrie im Vergleich zu Erwachsenen wird ein Großteil der Standardgebilde („i.v. Ampullen für Erwachsene“) verworfen. Die von der Klinikapotheke an pädiatrische Stationen ausgegebenen Antibiotika-Mengen (in g) entsprechen somit meist nicht den tatsächlich verabreichten Dosen (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE, 2013). Auch die Berechnung der Tagesdosen (DDD) stützt sich auf die Wirkstoffmengen in g und wird zusätzlich auf einen normgewichtigen Erwachsenen (70 kg) bezogen, weshalb die Einheit Definierte Tagesdosis (DDD) in der Pädiatrie nicht verwendet werden sollte (DE WITH et al., 2009; GRAVATT, PAKYZ, 2013; SCHWEICKERT et al., 2013). Dies limitiert die Aussagekraft der Apothekendaten und sollte bei der Bewertung der Verbrauchsdaten berücksichtigt werden. Trotzdem kann die Auswertung der Apothekendaten das Spektrum der in einer Klinik oder Abteilung eingesetzten Antibiotika abbilden und damit Hinweise auf Ansatzpunkte für ein ABS liefern (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE, 2013).

Um die oben genannten Probleme zu lösen und aussagekräftige Daten zum Antibiotikaverbrauch zu erhalten, sollte möglichst zeitnah ein elektronisches Patienten-Dokumentationssystem eingeführt werden, in dem die tatsächlich verabreichten Mengen Patienten- und Fall-bezogen dokumentiert sind und ausgewertet werden können.

Für eine ausgewählte Gruppe von Cephalosporin-Antibiotika erfolgte außerdem exemplarisch eine Auswertung der Verbrauchswerte in der Einheit RDD/100 Tage anhand der Freiburger Leitlinie (Anhang 17.3: RDDs nach Freiburger Leitlinie). Im Vergleich zu den Verbrauchswerten in DDD/100 Tage fielen die Verbrauchswerte in RDD/100 Tage je nach Abteilung und Jahr um 34% bis 53% niedriger aus. Da der Vergleich zur tatsächlich verschriebenen Dosis (PDD) fehlt, ist keine Aussage darüber zu treffen, welche der Einheiten den tatsächlichen Verbrauch am besten beschreibt. Nach Ergebnissen von De With et al. überschätzt die Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in DDD den tatsächlichen Verbrauch (PDD) um 32%. Die Erfassung des Verbrauchs in RDD unterschätzt die PDD hingegen um -9% (DE WITH et al., 2009). Aufgrund der oben beschriebenen Problematik der verschiedenen Einheiten ist auch der Vergleich von Gruppen-Verbrauchswerten in RDD/100 Tage mit Werten in DDD/100 Tage limitiert (Korrelationskoeffizient nach Spearman $r = 0,871$; $p < 0,01$).

Zu berücksichtigen ist außerdem, dass in den Ausgangsdaten der Apotheke die Verbrauchswerte der beiden Darreichungsformen des Antibiotikums Cefuroxim oral und parenteral bereits summiert

vorlagen. Dadurch konnte der Verbrauch von Cefuroxim in RDD nicht getrennt für Cefuroxim oral und parenteral berechnet werden (RDD Cefuroxim oral = 1; parenteral = 4,5). Als Kompromiss erfolgte die Berechnung des Verbrauchs in RDD nur mit der definierten RDD (g) für Cefuroxim i.v. (siehe Anhang 17.3), wodurch sich die Verhältnisse der Verbrauchswerte von Cefuroxim in RDD/100 Tage und DDD/100 Tage jedoch unterscheiden können.

10.2 Bewertung des Gesamtverbrauchs

Ein weiteres Ziel dieses Audits ist es, langfristige Trends des Antibiotikaverbrauchs zu erkennen und Ansatzpunkte für gezielte Interventionen im Sinne des Antibiotic Stewardship (ABS) in der Pädiatrie zu liefern.

Der Gesamtverbrauch an Antibiotika der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes nahm zwischen den Jahren 2014 und 2018 um + 18% in g/100 Tage bzw. um + 11% in DDD/100 Tage ($p > 0,05$) zu. Besonders in den Jahren 2016 und 2017 kam es zu einer deutlichen Steigerung des Gesamtverbrauchs bis maximal 40,7 DDD/100 Tage im Jahr 2017. Im Jahr 2018 zeigte sich jedoch wieder eine als positiv zu bewertende Abnahme auf 37,5 DDD/100 Tage (Kapitel 9.1). Aufgrund des Ausschlusses der fünf Antibiotika⁷, bei welchen die Berechnung der DDD nach der ATC / DDD-Klassifikation der WHO nicht möglich war (siehe Material und Methoden, Kapitel 8.2), können diese Ergebnisse nur schwer beurteilt und mit Vergleichswerten anderer Studien verglichen werden. Um eine eingeschränkte Vergleichbarkeit zu schaffen, wurden in einer zweiten Berechnung des Gesamtverbrauchs (2) zusätzlich die oben genannten Antibiotika miteinbezogen. Bei der Bewertung dieses Gesamtverbrauchs (2) muss allerdings die unterschiedliche Berechnung der DDD berücksichtigt werden (siehe Anhang 17.2). Vergleichsdaten in g/100 Tage lagen nicht vor, jedoch können die Verbrauchswerte in DDD/100 Tage verglichen werden.

Gharbi et al. zeigte in einer Punktprävalenzstudie an 61 pädiatrischen Abteilungen in Großbritannien eine Verbrauchsdichte von 37,8 DDD/100 Tage in Krankenhäusern der tertiären Versorgung im Jahr 2011/2012 (GHARBI et al., 2016). Es wurden alle Verbrauchswerte der Antibiotika für die systemische Anwendung (ATC J01) berücksichtigt, neonatologische Abteilungen und Neugeborene wurden jedoch, im Unterschied zum vorliegenden Ansatz, ausgeschlossen. In einer ähnlichen Studie von Buccelato et al. wurde der Antibiotikaverbrauch in DDD/100 Tage von 16 italienischen Kinderkliniken retrospektiv für den Zeitraum von 2004 bis 2011 analysiert (BUCCELLATO et al., 2015). In die Auswertung eingeschlossene Abteilungen waren die Neonatologie, Allgemeinpädiatrie, Kinderchirurgie und Hämatologie und Onkologie. Das Ergebnis zeigte einen leichten Anstieg des Gesamtverbrauchs von 35,6 DDD/100 Tage im Jahr 2004 auf 42,4 DDD/100 Tage im Jahr 2011 ($p > 0,05$). Diese Ergebnisse sind mit den Werten des Gesamtverbrauchs (2) dieses Audits vergleichbar, jedoch verzeichnete die Kinderklinik des UKS insgesamt etwas niedrigere Verbrauchswerte zwischen 35,6 DDD/100 Tage

⁷ Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Trimethoprim-Sulfamethoxazol

(2014) und maximal 40,7 DDD/100 Tage (2017). Beim Vergleich dieser Verbrauchswerte müssen allerdings immer die Studienpopulation bzw. die in die Auswertung mit eingeschlossenen Abteilungen der Pädiatrie berücksichtigt werden. Der Ausschluss der Neonatologie bei Gharbi et al. sowie der Einschluss der Kinderchirurgie bei Buccelato et al. (im Vergleich zur Kinderkardiologie in diesem Audit) kann erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse des Gesamtverbrauchs und auf die am häufigsten eingesetzten Antibiotika haben. Ebenso wurden bei der Studie von Buccellato et al. nur Patienten im Alter von 0-14 Jahren eingeschlossen. Des Weiteren ist es wichtig, die Methodik der Datenerhebung zu beachten. Bei der Punktprävalenzstudie von Gharbi et al. wurden die Verbrauchsdaten, im Vergleich zu diesem Audit und der Studie von Buccellato et al., nicht über die von der Apotheke registrierten Verbrauchsdaten, sondern direkt von den jeweiligen Krankenhäusern Patienten- und Fall-bezogen gewonnen.

In Bezug auf die Auswertung des Gesamtverbrauchs nach Abteilungen zeigte sich, dass die Abteilung der Onkologie und Hämatologie die mit Abstand höchsten Jahresverbrauchswerte aller Abteilungen pro 100 Patiententage verzeichnete. Die statistische Auswertung ergab einen signifikant höheren Antibiotikaverbrauch der Abteilungen Intensivstation, Onkologie und Hämatologie sowie der Kardiologie (nur für den Verbrauch in DDD/100 Tage) in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie.

Die Höhe des Verbrauchs von Antibiotika kann zwischen unterschiedlichen pädiatrischen Abteilungen (bzw. auch Stationen) beträchtlich variieren (LEE et al., 2016; QUAAK et al., 2018; VERSPORTEN et al., 2016). Zugrunde liegen die verschiedenen Charakteristika der Patientenpopulationen der Abteilungen. Kritisch kranke Kinder, wie sie u.a. auf der Intensivstation und der Onkologie und Hämatologie zu finden sind, besitzen meist prädisponierende Faktoren für komplizierte, nosokomiale Infektionen. Hierzu gehört auf Seiten der Patienten die Unreife des Immunsystems (Frühgeborene) (HÄRTEL et al., 2014) oder eine Immundefizienz (Onkologie) (BOCHENNEK et al., 2020). Hinzu kommen als externe bzw. iatrogene Faktoren die häufigen Anwendungen invasiver Medizinprodukte (wie z.B. Gefäß- oder Harnblasenkatheter, Drainagen, Beatmung), rezidivierende bzw. prolongierte Krankenhausaufenthalte, eine intensive Vorbehandlung mit Antibiotika oder eine immunsuppressive Therapie. Alle diese Faktoren begünstigen auch Infektionen durch ein sehr breites Erregerspektrum, inklusive Erregern, die spezielle Resistenzen und Multiresistenzen aufweisen. Daher werden neonatologische Intensivpatienten und kinderonkologische Patienten unter einer intensiven Chemotherapie häufig empirisch (vor einem Erregernachweis) mit breit-wirksamen Antibiotika behandelt (BLINOVA et al., 2013; CHRISTOPH J, 2013; HORIKOSHI et al., 2018; HURST et al., 2016; MACBRAYNE et al., 2020). Bis zu 50% der Kinder mit einer onkologischen Erkrankung entwickeln im Verlauf einer Chemotherapie Fieber, das meist eine Antibiotikatherapie erforderlich macht (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Gharbi et. al beschreibt einen etwa doppelt so häufigen Einsatz von Antibiotika in hämatologisch-onkologischen Transplantations-Abteilungen im Vergleich zu anderen Fachgebieten, vor allem bei über 12-Jährigen (GHARBI et al., 2016). Diese Beobachtung kann, unabhängig vom Alter, mit den Daten dieses Audits bestätigt werden. Bei der Betrachtung der Verbrauchswerte in g/100 Tage zeigte sich sogar ein im Durchschnitt 3-fach höherer Antibiotikaverbrauch der Abteilung Onkologie und Hämatologie im Vergleich zur Allgemeinpädiatrie. Andere Punktprävalenzuntersuchungen, wie z.B. die ARPEC Studie (Antibiotic resistance and prescribing in European Children project) bestätigen dies ebenfalls (VERSPORTEN et al., 2013). Hinzu kommt, dass bei besonders vulnerablen Patienten häufig die eigentlich nur für maximal 24 Stunden zu verabreichende perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) über einen deutlich längeren Zeitraum verabreicht wird (HUFNAGEL et al., 2019; WEISS et al., 2016; WEISS et al., 2017). Letzteres gilt jedoch in gleicher Weise in der pädiatrischen Kardiologie bzw. pädiatrischen Herzchirurgie (BATH et al., 2016; DRESBACH et al., 2009; MURRAY et al., 2014).

10.3 Bewertung des abteilungsbezogenen Verbrauchs

10.3.1 Penicilline

Die Auswertung der abteilungsbezogenen Verbrauchswerte zeigte im Verlauf des Beobachtungszeitraumes insgesamt sowohl eine Zunahme der Schmalspektrum- als auch der Breitspektrum-Penicilline. Nur in der Abteilung der Onkologie und Hämatologie zeigte sich eine Abnahme des Verbrauchs von Penicillin G und Penicillin V. Der Verbrauch dieser Antibiotika sank zwischen 2014 und 2018 um - 55% bei gleichzeitig höchstem Median der Jahresverbrauchswerte der Abteilungen. Penicillin G und Penicillin V wird in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie nahezu ausschließlich zur Prophylaxe von invasiven Pneumokokken eingesetzt, z.B. nach allogener Stammzelltransplantation oder bei Patienten mit anatomischer oder funktioneller Asplenie (Beispiel: Sichelzellanämie) (ARNOTT et al., 2018; MEISEL et al., 2007; PRICE et al., 2006; SALVADORI, PRICE, 2014). Da sich die entsprechenden internen Behandlungsstandards während der Beobachtungszeit nicht geändert haben, liegt diese Abnahme eher an einem selteneren Auftreten entsprechender Indikationen.

Des Weiteren zeigte Piperacillin-Tazobactam (Acylaminopenicillin mit BLI) in der Abteilung der Onkologie und Hämatologie einen positiv zu bewertenden abnehmenden Trend von - 37% zwischen den Jahren 2014 und 2018 bei gleichzeitig mit Abstand höchsten Jahresverbrauchswerten aller Abteilungen. Piperacillin-Tazobactam ist das Breitspektrumpenicillin (mit Wirksamkeit gegen *P. aeruginosa*) das in der pädiatrischen Onkologie zur empirischen Therapie bei Fieber und Granulozytopenie eingesetzt wird (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFECTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016).

Während der Beobachtungsperiode dieses Audits konnte ein deutlich aufsteigender Trend für den Verbrauch von Aminopenicillinen mit und ohne BLI (z.B. Ampicillin-Sulbactam IV oder Sultamicillin per os) in allen Abteilungen beobachtet werden. Der Anstieg der Aminopenicilline ohne Inhibitor war in der Allgemeinpädiatrie für beide Maßeinheiten signifikant ($p < 0,01$). Die Zunahme der Aminopenicilline mit BLI ergab signifikante Ergebnisse in der Abteilung Allgemeinpädiatrie (für den Verbrauch in DDD/100 Tage) und Onkologie und Hämatologie (für den Verbrauch in g/100 Tage). Die Zunahme des Verbrauchs der Aminopenicilline ist aus ABS-Perspektive erwünscht, da sie trotz ihres schmaleren Wirkspektrums für viele Infektionen wie u.a. für Atemwegsinfektionen die Therapie der ersten Wahl darstellen. Dies gilt insbesondere, wenn Penicillin-basierte Antibiotika anstelle von Cephalosporinen mit breitem Wirkspektrum (Gruppe II oder III) eingesetzt werden (BERNER et al., 2018; KREITMEYR et al., 2017).

Im Jahr 2017 erschien die DGPI AWMF Leitlinie zur Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) bei Kindern und Jugendlichen (ROSE M et al., 2017), woraufhin in der internen CAP Leitlinie die Primärtherapie von Ampicillin-Sulbactam auf Ampicillin umgestellt wurde. In der Allgemeinpädiatrie zeigte sich 2018 im Vergleich zu 2017 eine Steigerung des Verbrauchs der Aminopenicilline ohne BLI, jedoch ohne korrespondierende Abnahme des Verbrauchs an Aminopenicillinen mit BLI. Eine deutliche Zunahme des Verbrauchs der Aminopenicilline ohne BLI in Kombination mit einer Abnahme des Verbrauchs von Aminopenicillinen mit BLI im Jahr 2018 konnte jedoch in keiner Abteilung festgestellt werden. Hier ergibt sich möglicherweise ein Ansatzpunkt für ein ABS, indem überprüft und festgelegt wird, wann die Hinzunahme eines BLI einen therapeutischen Vorteil wahrscheinlich macht und wann nicht.

Der Anstieg des Verbrauchs des Breitspektrum-Penicillins Piperacillin-Tazobactam war in der Allgemeinpädiatrie und der Abteilung der Intensivstation für beide Einheiten (g/100 Tage und DDD/100 Tage) signifikant ($p < 0,01$). Diese Entwicklung ist kritisch zu hinterfragen. In Bezug auf die Problematik eines inadäquaten Einsatzes (v.a. korrekte Indikation, Länge der Therapie) und der Entwicklung von Resistenzen sollte Piperacillin-Tazobactam restriktiv eingesetzt werden, um den Selektionsdruck auf sogenannte ESBL-Bildner infolge unsachgemäßer Anwendung zu verringern (JANOWSKI et al., 2016; LEVY et al., 2012; WOLF, SIMON, 2009). Mögliche Indikationen für Piperacillin-Tazobactam in der Kinder- und Jugendmedizin sind nosokomiale Infektionen aufgrund von resistenten gramnegativen Erregern (inklusive komplizierter Harnwegsinfektionen), die Exazerbation der pulmonalen Infektion mit *P. aeruginosa* bei Patienten mit zystischer Fibrose, komplizierte intraabdominelle Infektionen sowie Fieber und Granulozytopenie in der Kinderonkologie (BARKER et al., 2017; BERNER et al., 2018; JANOWSKI et al., 2016; WOLF, SIMON, 2009). Gharbi et al. zeigte jedoch, dass Piperacillin-Tazobactam häufig empirisch bei Kindern mit unterschiedlichsten Grunderkrankungen eingesetzt wird (GHARBI et al., 2016). Janowski et al. kamen hingegen zu dem Ergebnis, dass 93% der Piperacillin-Tazobactam-Gaben eine adäquate Indikation erfüllten, jedoch wurde die Fortführung der Gaben nach 72 Stunden in 25,6% als inadäquat bewertet (keine gezielte

Deeskalation bei Nachweis eines Erregers, der auch auf ein Antibiotikum mit schmalereem Wirkspektrum in vitro sensibel ist (VON BOTH et al., 2016)). Die systematische Reevaluation nach 72 Stunden (z.B. auch in Form eines ABS Konsils am Patientenbett (STOCKER et al., 2012)) stellt eine wichtige ABS-Strategie für die Reduzierung des unangemessenen Verbrauchs von Reserveantibiotika dar und wird als „Prospektives Audit mit Feedback“ bzw. als „Antibiotika-Timeout“ bezeichnet (DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), 2018). In den „Empfehlungen zur infektiologischen Diagnostik und Therapie in der Pädiatrie“ der Kinderklinik Homburg wird eine solche Reevaluation empfohlen.

Auffallend ist des Weiteren der insgesamt sehr niedrige Verbrauch von Piperacillin ohne Tazobactam in allen Abteilungen (Acylaminopenicillin ohne Betalaktamaseinhibitor). In der Onkologie und Hämatologie wurde es in den 5 Jahren des Beobachtungszeitraumes nie verwendet. Aufgrund dieser Beobachtung stellt sich die Frage, ob anstelle von Piperacillin meist direkt das breiter wirksame Piperacillin-Tazobactam verwendet wurde. Bei Infektionen durch *P. aeruginosa* ist das Tazobactam nicht entscheidend für die Wirksamkeit, wenn es sich um ein Piperacillin-sensibles Isolat handelt. Wichtiger ist die Kombination mit Tazobactam bei Infektionen durch Erreger der Ordnung *Enterobacterales*, die gegen Aminopenicilline plus BLI resistent sind. Hier ergibt sich ebenfalls ein möglicher Ansatzpunkt für ein ABS, durch das erarbeitet wird, wann die Hinzunahme des BLI Tazobactam sinnvoll ist und wann nicht.

10.3.2 Cephalosporine

Die Zunahme des Penicillin-Verbrauchs sollte auch in der Zusammenschau mit dem Cephalosporin-Verbrauch begutachtet werden. Grundsätzlich ist eine Verschiebung der Verbrauchsdaten von den breiter wirksamen Cephalosporinen (Gruppen II, III und IV) hin zu den Penicillinen aus ABS-Perspektive erwünscht (KREITMEYR et al., 2017; LEE et al., 2016; QUAAK et al., 2018).

Der Cephalosporin-Verbrauch zeigte insgesamt im Beobachtungszeitraum dieses Audits eine Abnahme in allen Abteilungen um durchschnittlich 8-14%, mit Ausnahme der Onkologie (DDD/100 Tage: + 4%). Im Vergleich der Abteilungen wurde deutlich, dass die Kardiologie in vier von fünf Jahren die höchsten Verbrauchswerte sowie den insgesamt über die Jahre gerechneten höchsten kumulativen Verbrauch an Cephalosporinen verzeichnete. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die Kardiologie im Vergleich der Abteilungen den geringsten kumulativen Verbrauch an Cephalosporinen III und IV und den jeweils höchsten Verbrauch an Cephalosporinen I und II aufwies. Außerdem konnte ab 2017 eine deutliche Abnahme der Verbrauchswerte beobachtet werden. Hintergrund ist – wie oben bereits erwähnt – mit hoher Wahrscheinlichkeit die PAP vor und nach kinderkardiochirurgischen Eingriffen. Hier gab es 2017 aufgrund einer Initiative und prospektiven Studie durch Dr. med. Harald Sauer und Prof. Dr. med. Abdul-Khaliq eine Änderung des internen Standards dahingehend, dass Cefuroxim perioperativ nur noch für maximal 24 Stunden eingesetzt wird.

Cefuroxim gehört zu den am häufigsten verordneten Antibiotika bei Erwachsenen und in pädiatrischen Kliniken (BLINOVA et al., 2013; KERN et al., 2015; KREITMEYR et al., 2017). Dieses Audit zeigt, dass der Anteil des Verbrauchs an Cefuroxim im Verhältnis zum Gesamtverbrauch der Cephalosporine je nach Abteilung 40-80% ausmacht. Besonders hoch ist der Anteil in den Abteilungen Kardiologie und Onkologie und Hämatologie. Auch hier wird das Cefuroxim zur PAP eingesetzt, z.B. bei Broviac Implantation oder bei neurochirurgischen Eingriffen (WEISS et al., 2016; WEISS et al., 2017). Die größte prozentuale Abweichung der Cephalosporine zwischen 2014 und 2018 konnte beim Gesamtverbrauch der Cephalosporine der Gruppe II (Cefuroxim) festgestellt werden (- 18% g/100 Tage / - 22% DDD/100 Tage). Der Verbrauch nahm in allen Abteilungen, außer der Intensivstation (+ 22 g/100 Tage / + 21% DDD/100 Tage), ab. In der Allgemeinpädiatrie und Kardiologie ergab die lineare Regression eine statistisch signifikante Abnahme des Verbrauchs in DDD/100 Tage ($p < 0,05$). Der Rückgang des Verbrauchs an Cefuroxim ist positiv zu bewerten. Mögliche Gründe können u.a. der vermehrte Einsatz von Aminopenicillinen bei Atemwegsinfektionen sein. Diese sind auch in den internen Empfehlungen der Kinderklinik in Homburg bei den meisten Atemwegsinfektionen als erste Wahl aufgeführt. Cefuroxim ist dafür meist nur als zweite Wahl oder bei Penicillinallergie gelistet. In Zusammenhang mit dem ansteigenden Verbrauch der Cephalosporine der Gruppe I kann die Vermutung aufgestellt werden, dass vermehrt Cephalosporine der Gruppe I (Cefazolin) anstelle von Cefuroxim für die PAP verwendet wurden.

Eine Ausnahme bildet dabei die Intensivstation, die ab 2015 einen aufsteigenden Trend des Verbrauchs an Cefuroxim verzeichnete (+ 22% g/100 Tage bzw. + 21% DDD/100 Tage zwischen den Jahren 2014 und 2018) und in der zudem der Anteil des Cefuroxims am Gesamtverbrauch der Cephalosporine über die Jahre stieg. Außerdem fiel auf, dass auf dieser Station ab 2015 keine Cephalosporine der Gruppe I eingesetzt wurden. In diesem Fall könnte aus ABS-Perspektive ein Patienten- bzw. Fall-bezogenes Audit zum Einsatz von Cefuroxim hilfreich sein.

Hervorzuheben ist des Weiteren der deutlich abnehmende Trend des Verbrauchs der Breitspektrum-Cephalosporine der Gruppen III und IV in der Abteilung Intensivstation (- 57% g/100 Tage / - 58% DDD/100 Tage) und Onkologie und Hämatologie (- 57% g/100 Tage / - 11% DDD/100 Tage) zwischen den Jahren 2014 und 2018. Dies erfüllt ein wichtiges Ziel von ABS-Programmen, nämlich den Verbrauch an Breitspektrum-Antibiotika wie die Cephalosporine der Gruppe III und IV zu reduzieren (KREITMEYR et al., 2017; LEE et al., 2016; QUAACK et al., 2018). Besonders der zu häufige und zu lange Einsatz von Cephalosporinen der Gruppe III ist mit einem Anstieg der Inzidenz von *Clostridium difficile*-Infektionen und der Selektion resistenter Erreger assoziiert (u.a. Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und multiresistente gramnegative Bakterien (MRGN) (DANCER et al., 2013; FEAZEL et al., 2014; KREITMEYR et al., 2017; WILCOX et al., 2017; ZWEIGNER, SIMON, 2017)). Im Hinblick auf die Intensivstation lässt

sich anhand der hier durchgeführten Analyse die Vermutung aufstellen, dass anstelle der Cephalosporine III und IV vermehrt Cephalosporine der Gruppe II und Piperacillin-Tazobactam eingesetzt wurden. Auffallend ist jedoch auch der im Vergleich der Abteilungen höchste kumulative Verbrauch an Cephalosporinen III und IV in der Allgemeinpädiatrie und der zusätzlich leicht ansteigende Trend der Verbrauchswerte (+ 8% g/100 Tage / + 10% DDD/100 Tage) ab 2014. Diese der anderen drei Abteilungen entgegengesetzte Entwicklung kann einen weiteren Ansatzpunkt für ABS-Strategien darstellen und sollte fortlaufend überwacht werden.

Die Reserveantibiotika Cephalosporine der Gruppe V (Ceftazidim-Avibactam und Ceftolozan-Tazobactam) wurden nur in den Jahren 2017 (auf der Onkologie und Hämatologie) und 2018 (auf der Intensivstation, Allgemeinpädiatrie und Onkologie und Hämatologie) eingesetzt. Aussagen über die Entwicklung des Verbrauchs dieser neuen Reserveantibiotika sind anhand der Daten nicht sicher zu treffen. Hierbei handelt es sich um Reserveantibiotika, die in der Pädiatrie nahezu ausschließlich zur gezielten Behandlung von komplizierten Infektionen durch 4 MRGN eingesetzt werden (multiresistente gramnegative Erreger, die gegen Piperacillin-Tazobactam, Cephalosporine der Gruppen III und IV, Fluorchinolone und Carbapeneme in vitro resistent sind) (AGUILERA-ALONSO et al., 2020; RODRIGUEZ et al., 2018). Die Verbrauchsdaten dieser neuen Reserveantibiotika sollten in zukünftigen Auswertungen fortlaufend überwacht werden.

Zusammenfassend kann der abnehmende Trend des Verbrauchs an v.a. breitwirkenden Cephalosporinen, wie Cefuroxim und Cephalosporine der Gruppe III und IV, als eine positive Entwicklung bewertet werden. Bei Gesamtbetrachtung der Ergebnisse lässt sich die Vermutung aufstellen, dass vermehrt Alternativen (wie z.B. Aminopenicilline mit oder ohne BLI) anstelle von Cephalosporinen eingesetzt werden. Diese Entwicklung würde einen wichtigen Ansatzpunkt der ABS-Programme erfüllen, was z.B. auch eine prospektive Studie von Kreitmeyer et al. in allgemeinpädiatrischen Abteilungen zeigen konnte (KREITMEYR et al., 2017). Durch festgelegte ABS-Ziele konnten Kreitmeyer et al. den Verbrauch (in DoT/1000 Patiententage) an Cefuroxim (- 37,0%) und Cephalosporinen der Gruppe III (- 22,3%) deutlich senken und gleichzeitig den Verbrauch an Schmalspektrum-Penicillinen (+ 22,5%), Aminopenicillinen ohne BLI (+ 20,8%) und Aminopenicillinen mit BLI (+ 78,8%) steigern (KREITMEYR et al., 2017).

10.3.3 Carbapeneme

Bei der Begutachtung der Verbrauchswerte der Carbapeneme wird deutlich, dass Meropenem das am häufigsten eingesetzte Carbapenem in allen vier Abteilungen ist. Der Anteil des Meropenems am Gesamtverbrauch der Carbapeneme lag je nach Abteilung und Jahr zwischen 93 und 100%. Die Onkologie und Hämatologie verzeichnete über die Jahre den höchsten Verbrauch an Carbapenemen, dicht gefolgt von der Intensivstation. Die Kardiologie und Allgemeinpädiatrie zeigten weitaus

niedrigere Verbrauchswerte. Jedoch lag der Verbrauch an Carbapenemen in der Allgemeinpädiatrie im Jahr 2018 um + 36% (g/100 Tage) bzw. um + 33% (DDD/100 Tage) höher als im Jahr 2014. Zwar zeigte sich ab 2015 eine Abnahme der Verbrauchswerte in der Allgemeinpädiatrie, jedoch sollte diese Entwicklung beobachtet werden, da sich hier möglicherweise ein weiterer Ansatzpunkt für gezielte ABS Interventionen ergeben könnte. In der Kardiologie wurde eine Abnahme der Verbrauchswerte um - 25% bei beiden Einheiten verzeichnet. Der Gesamtverbrauch an Carbapenemen nahm zwischen 2014 und 2018 um + 6% (g/100 Tage) bzw. + 5% (DDD/100 Tage) zu. Buccelato et al. beschreibt in seiner Punktprävalenzstudie einen Carbapenem-Verbrauch (J01DH) von 0,53-1,0 DDD/100 Tage in den Jahren 2004 bis 2011 (BUCCELLATO et al., 2015). Ähnliche Werte zeigte Vaccheri et al. für das Jahr 2004 mit einem Verbrauch von 0,71 DDD/100 Tage (VACCHERI et al., 2008). Im Vergleich dazu verzeichnete die Kinderklinik des UKS höhere Verbrauchswerte von 1,9 bis 2,7 DDD/100 Tage in den Jahren 2014 bis 2018.

Carbapeneme sind sehr breit wirksame Reserveantibiotika, deren Anwendung aufgrund des Risikos für die Selektion Carbapenem-resistenter Enterobakterien (CRE) mit Bedacht erfolgen sollte (AYALEW et al., 2003; BALDWIN et al., 2008; DREW et al., 2013). Die hohe Verwendung der Carbapeneme (besonders Meropenem), v.a. in der Abteilung der Onkologie und Hämatologie und der Intensivstation, ist kritisch zu hinterfragen. Gewiss sind Gründe für den höheren Verbrauch in diesen Abteilungen auf die bereits in Abschnitt 10.2 der Diskussion beschriebenen Unterschiede der Patientenpopulationen zurückzuführen, jedoch werden Carbapeneme (v.a. Meropenem) sehr häufig empirisch eingesetzt (BALDWIN et al., 2008; GHARBI et al., 2016). Indikationen sind u.a. pädiatrische Patienten mit Fieber bei Neutropenie mit Sepsiszeichen. Carbapeneme sind erste Wahl zur Therapie schwerwiegender Infektionen bei Patienten, die mit ESBL-bildenden gramnegativen Erregern kolonisiert sind (2 MRGN, 3 MRGN) (AYALEW et al., 2003; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE INFEKTIOLOGIE (DGPI), GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE UND HÄMATOLOGIE (GPOH), 2016; MANJI et al., 2012). In einem weiteren Teil dieses Projektes zur Qualitätssicherung im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Homburg beschreibt Svenja Ockfen in einem retrospektiven Audit den Einsatz von Meropenem in der pädiatrischen Onkologie (OCKFEN et al., 2020). Das Audit bestätigt eine hohe Zahl an empirischen Anwendungen, zu frühe Eskalation und niedrige Deeskalationsraten beim Einsatz von Carbapenemen in der Onkologie und Hämatologie der Kinderklinik des UKS. Diese Ergebnisse stellen potenzielle Ziele für zukünftige ABS-Initiativen dar.

10.3.4 Weitere Antibiotikagruppen

Insgesamt nahm der Gesamtverbrauch an Aminoglykosiden im Beobachtungszeitraum leicht zu (+ 6% g/100 Tage bzw. + 3% DDD/100 Tage). Zwischen 2014 und 2018 wurden zwischen 2,13 und 2,86 DDD/100 Tage an Aminoglykosiden verbraucht. Buccelato et al. verzeichnete Verbrauchswerte zwischen 2,18 und 2,85 DDD/100 Tage im Zeitraum zwischen den Jahren 2004 und 2011 (BUCCELLATO et al., 2015). Diese sind mit den Ergebnissen dieses Audits vergleichbar. Zwischen

den Abteilungen zeigten sich jedoch Unterschiede. Die Intensivstation (- 26% g/100 Tage bzw. - 19% DDD/100 Tage) sowie die Hämatologie und Onkologie (- 36% g/100 Tage bzw. - 26% DDD/100 Tage) zeigten positiv zu bewertende abnehmende Trends zwischen den Jahren 2014 und 2018.

Die Kinderkardiologie hingegen verzeichnete, unter Berücksichtigung starker jährlicher Schwankungen, die größte prozentuale Zunahme zwischen 2014 und 2018 (+ 423% g/100 Tage bzw. + 352% DDD/100 Tage). Absolut betrachtet ergab sich eine Steigerung von 0,2 g/100 Tage bzw. 0,7 DDD/100 Tage auf 0,9 g/100 Tage bzw. 3,1 DDD/100 Tage. Im Vergleich zwischen den Abteilungen verzeichnete die Allgemeinpädiatrie in 4 von 5 Jahren den höchsten Verbrauch an Aminoglykosiden. In Bezug auf eine Vermeidung der möglichen Toxizität der Aminoglykoside untersuchte Tamma et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie in den USA Einflüsse auf die Mortalität und Nephrotoxizität einer Kombinationstherapie mit Betalaktam-Antibiotika und Aminoglykosiden bei gramnegativer Bakteriämie im Vergleich zu einer Betalaktam-Monotherapie (TAMMA et al., 2013b). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten ein ähnliches Sterblichkeitsrisiko bei gleichzeitig verringertem Risiko für das Auftreten einer Nephrotoxizität bei der Anwendung der Betalaktam Monotherapie. Diese Ergebnisse könnten Ansatzpunkte für eine Reduzierung der Verwendung von Aminoglykosid-Antibiotika darstellen. Aminoglykoside werden in der Regel empirisch in den ersten 72 Stunden der Therapie eingesetzt, solange noch kein Erreger bekannt ist. In der Kinderkardiologie könnte es sich beim Aminoglykosid-Einsatz gegebenenfalls um verlängerte Behandlungskurse zur Therapie der Endokarditis handeln.

Auffallend war des Weiteren ein leicht aufsteigender Trend des Verbrauchs der Fluorchinolone in der Abteilung der Kardiologie, bei jedoch - im Vergleich der Abteilungen - zweitniedrigstem Median der Jahresverbrauchswerte. Trotzdem sollte dieser aufsteigende Trend beobachtet und genauer analysiert werden. Auf der Intensivstation war eine günstig zu bewertende Abnahme der Apotheken-basierten Verbrauchsdaten der Fluorchinolone um - 27% g/100 Tage bzw. - 22% DDD/100 Tage auszumachen. Den deutlich höchsten Verbrauch verzeichnete in allen fünf Jahren die Hämatologie und Onkologie. Im Vergleich mit Vaccheri et al. und Buccelato et al. lag der Verbrauch an Fluorchinolonen an der Universitätskinderklinik in Homburg mit 1,48 bis 2,35 DDD/100 Tage deutlich höher (Buccelato et al.: 0,56-0,8 DDD/100 Tage (2004-2011); Vaccheri et al.: 0,54 DDD/100 Tage (2004)) (BUCCELLATO et al., 2015; VACCHERI et al., 2008). Wie bei den Cephalosporinen der 3. Generation ist die Anwendung von Fluorchinolonen mit höheren Inzidenzen an CDI und der Selektion resistenter Erreger assoziiert. Hinzu kommen potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu wiederholten „Rote Hand Briefe“ der Hersteller geführt haben. Fluorchinolone werden im Kindesalter nicht empirisch eingesetzt, sondern nur bei gezielten Indikationen. Hierzu gehören z.B. *P. aeruginosa* Infektion bei Mukoviszidose (orale Eradikationstherapie) oder schwere Infektionen, bei denen keine geeignete Behandlungsalternative vorliegt. Eine Reduzierung bzw. eine sorgfältige Indikationsstellung sowie eine Risiko- und Nutzenabwägung dieser Breitbandantibiotika ist somit aus ABS-Perspektive unbedingt

anzustreben. (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; KREITMEYR et al., 2017; PRINCIPI, ESPOSITO, 2015). Zwischen 2014 und 2018 zeigte sich der Fluorchinolon-Gesamtverbrauch der Kinderklinik des UKS stabil (- 1% g/100 Tage / 0% DDD/100 Tage). Kreitmeyer et al. erreichten im universitären von Haunerschen Kinderspital in München durch ABS-Initiativen im Beobachtungszeitraum von einem Jahr eine Reduktion des Fluorchinolon-Verbrauchs um - 59,9% (KREITMEYR et al., 2017). Die Reduzierung des Fluorchinolon-Verbrauchs in allen Abteilungen der Universitätsklinik sollte somit ein weiterhin anzustrebendes Ziel von ABS-Initiativen sein.

Der Verbrauch der Glykopeptide ist aufgrund großer Unterschiede der Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage schwer zu interpretieren. Wird nur der Verbrauch in g/100 Tage betrachtet, so ist eine Zunahme des Gesamtverbrauchs von + 61% sowie eine Steigerung des Verbrauchs in allen vier Abteilungen zwischen den Jahren 2014 und 2018 zu beobachten. Die größte prozentuale Zunahme (+ 113%) lag in der Abteilung der Kardiologie vor; der höchste kumulative Verbrauch innerhalb des Beobachtungszeitraumes wurde auf der Intensivstation dokumentiert. Der Verbrauch in DDD/100 Tage zeigte hingegen eine Zunahme des Gesamtverbrauchs von lediglich + 8% sowie eine leichte Abnahme von - 25% in der Allgemeinpädiatrie. Im Vergleich mit Buccelato et al. (0,78-0,98 DDD/100 Tage zwischen 2004 und 2011) wurden an der Kinderklinik des UKS deutlich höhere Mengen an Glykopeptiden verbraucht (Kinderklinik UKS: 1,59-3,06 DDD/100 Tage zwischen 2014 und 2018). In allen Abteilungen außer der Intensivstation konnte eine deutliche Abnahme des Verbrauchs von 2017 auf 2018 beobachtet werden.

Bei der Bewertung der Verbrauchsdaten dieser Antibiotikagruppe wird besonders deutlich, wie wichtig es ist, den Antibiotikaverbrauch mit einer geeigneten Methode zu erfassen und welche großen Unterschiede die Verwendung verschiedener Einheiten ergeben können. Mögliche Gründe für diese großen Unterschiede zwischen den Einheiten sind bereits im Abschnitt 10.1 „Vergleich der Einheiten“ der Diskussion aufgeführt. In diesem Fall wäre eine Auswertung der patientenbezogenen Verbrauchsdaten aus der Patientenakte notwendig, um eine sichere Aussage über den Verbrauch treffen zu können.

Eine Verwendung des Reserveantibiotikums Linezolid erfolgte nur in den Abteilungen der Intensivstation und Allgemeinpädiatrie. In diesen Abteilungen konnte innerhalb der Beobachtungszeit kein deutlicher auf- oder absteigender Trend des Verbrauchs beobachtet werden. Die Verwendung von Linezolid ist an der Universitätskinderklinik in Homburg in den internen Empfehlungen beschränkt. Es wird als Mittel der ersten Wahl für die (sehr seltene) durch MRSA verursachte Pneumonie aufgeführt, darf jedoch nur nach einem infektiologischen Konsil verordnet werden. Eine Gabe von über 14 Tagen korreliert mit einer höheren Rate an hämato- und neurotoxischen Nebenwirkungen, weshalb die Indikation für Linezolid besonders restriktiv gestellt werden muss. Resistenzen gegen Linezolid wurden

bisher bereits bei MRSA, VRE und *Staphylococcus epidermidis* beobachtet (HERSH et al., 2014; ISHIWADA et al., 2016; SIMON et al., 2012).

Hersh et al. untersuchte den Linezolid-Verbrauch stationärer Kinder an 32 Kinderkrankenhäusern in den USA. Zwischen 2003 und 2007 stellte er eine Verbrauchszunahme um das 5-fache fest, in den darauffolgenden Jahren bis 2011 stabilisierte sich der Verbrauch (HERSH et al., 2014). Ebenso beschrieb Pakyz et al. einen signifikanten Anstieg des Linezolid-Verbrauchs an 20 pädiatrischen Kliniken in den USA zwischen 2002 und 2007 (PAKYZ et al., 2009). Zu beachten ist hierbei auch, dass Infektionen durch „community acquired“ MRSA in den USA ungleich häufiger auftreten als in Deutschland und die Anwendung von Linezolid in den USA für bestimmte Indikationen zugelassen ist; in Deutschland ist dies nicht der Fall (CHIAPPINI et al., 2010; SIMON et al., 2012). Kinder mit respiratorischen, onkologischen oder transplantationsbedingten Erkrankungen wurden bei der Studie von Hersh et al. am häufigsten mit Linezolid behandelt (HERSH et al., 2014). In einem Survey von Simon et al., der im Jahr 2012 an neun pädiatrischen Kliniken in Deutschland und Österreich durchgeführt wurde, erfolgten 51% der retrospektiv ausgewerteten 126 Anwendungen bei pädiatrischen Patienten der Hämatologie und Onkologie. Diese Beobachtung kann in diesem Audit nicht festgestellt werden. Simon et al. beobachteten weiterhin, dass 21% der Anwendungen für Frühgeborene erfolgten. Dies könnte die Verwendung von Linezolid auf der Intensivstation und der Neonatologie (KK02), einem Teil der Allgemeinpädiatrie (KK02 + KK04 + KK07), erklären. Linezolid wird bei Frühgeborenen z.B. zur gezielten Therapie von Fremdkörper-assoziierten Infektionen des zentralen Nervensystems eingesetzt. Häufige klinische Indikationen für eine Linezolid-Gabe in dem erwähnten Survey waren u.a. Blutstrominfektionen (47,6%) und Pneumonien (9,5%) (SIMON et al., 2012).

10.4 CMI und Antibiotikaverbrauchs-Quotienten

Exemplarisch wurde der quartalsweise gemittelte CMI (Quartal 01-2017 bis 04-2018) mit den Quartals-Verbrauchsdaten des Antibiotikaverbrauchs von Piperacillin-Tazobactam korreliert. Piperacillin-Tazobactam wurde hierbei exemplarisch als Reserveantibiotikum für besonders kranke Patienten eingestuft. Der Test zeigte, dass die Korrelation abteilungsabhängig ist und in drei von vier Abteilungen keine bzw. eine klinisch nicht zu erklärende negative Korrelation vorlag. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass die Korrelation des Antibiotikaverbrauchs mit dem CMI kritisch hinterfragt werden muss. Der CMI wurde in erster Linie aus der Perspektive der optimierten Kostenermittlung eingeführt, um den relativen ökonomischen Ressourcenaufwand aller in einem bestimmten Zeitraum aufkommender Behandlungsfälle widerzuspiegeln (NORBERG et al., 2014).

Eine Studie von Norberg et al. testete die Korrelation des CMI mit dem Antibiotikaverbrauch in DDD/100 Bettentage an 16 schwedischen Krankenhäusern. In dieser Studie konnte keine Korrelation des Verbrauchs der Breitspektrum-Antibiotika (Cephalosporine und Quinolone) mit dem CMI festgestellt werden. Jedoch konnte eine signifikante Korrelation des CMI und der Antibiotikagruppe der Betalaktamase-sensiblen Antibiotika beobachtet werden. Ein niedriger CMI korrelierte dabei mit einem

hohen Prozentsatz an Betalaktamase-sensiblen Penicillinen. Anhand der Ergebnisse schlussfolgerte Norberg et al., dass der CMI kein nützlicher Faktor für den Vergleich des Antibiotikaverbrauchs in dieser Patientenpopulation sei (NORBERG et al., 2014).

Die Antibiotikaverbrauchs-Quotienten stellen in diesem Audit ein wichtiges und hilfreiches Mittel zur Erfassung der Verhältnisse zwischen dem Einsatz verschiedener Antibiotikagruppen dar, in diesem Fall für das Verhältnis von Penicillinen zu Cephalosporinen und Breitspektrum-Betalaktamantibiotika zu Carbapenemen. Die Quotienten erleichtern das Beurteilen von Verbrauchswerten und Trends des Verbrauchs der Antibiotikagruppen. Jedoch verwendet keine der uns bekannten Studien Antibiotikaverbrauchs-Quotienten zur Beurteilung der Verbrauchswerte. Unseres Wissens ist zudem bislang kein festgelegter Zielwert der Quotienten definiert. Dies erschwert die Interpretation und Bewertung der Werte sowie das Umsetzen nötiger Verbesserungsstrategien im Sinne eines Antibiotic Stewardship Programms.

Wir beurteilen Ergebnisse des Penicillin / Cephalosporin-Quotienten, die größer als 1 waren als gut. Dieser Zielwert wurde in Rücksprache mit der Projektleitung als Arbeitshypothese aufgestellt, sollte aber durch weitere Auswertungen auf Anwendbarkeit und Aussagekraft überprüft und getestet werden. Aus ABS-Perspektive wären durchaus Werte zwischen 3 und 4 anzustreben (Cephalosporin-Verbrauch < 25%). Aufgrund der breiten Wirkspektren der Cephalosporine sollte der Verbrauch an Penicillinen deutlich über dem Verbrauch an Cephalosporinen liegen (KREITMEYR et al., 2017; LEE et al., 2016; QUAACK et al., 2018). Aufsteigende, als positiv zu bewertende Trends des Quotienten waren in der Abteilung der Intensivstation und der Allgemeinpädiatrie zu beobachten. In der Abteilung Intensivstation nahmen die Quotienten zudem seit 2015 Werte von größer gleich 1 an. In der Allgemeinpädiatrie lagen die Quotienten erst ab 2017 über dem Zielwert von 1. Am schlechtesten schnitt die Kardiologie ab, dort lagen die Ergebnisse der Quotienten aufgrund des im Verhältnis weitaus höheren Cephalosporin-Verbrauchs in 4 von 5 Jahren unter 1. Die besten Ergebnisse erzielte die Abteilung Onkologie und Hämatologie (Penicillin / Cephalosporin-Quotient zwischen 4,7 und 6,5). In der Onkologie und Hämatologie wurde demnach im Schnitt zwischen 4,7 und 6,5-mal so viel an Penicillinen als an Cephalosporinen verwendet. Einer der Gründe für den deutlich höheren Penicillin-Verbrauch in der Abteilung der Onkologie und Hämatologie könnte die Penicillin-basierte Therapie der febrilen Granulozytopenie sein. Cephalosporine werden in der Hämatologie und Onkologie hingegen weitestgehend nur in der perioperativen Prophylaxe eingesetzt.

Für die Bewertung des Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotienten legten wir einen Zielwert von mindestens 10 fest. Dieser Zielwert ist ebenfalls eine aufgestellte Arbeitshypothese, die überprüft und gegebenenfalls angepasst werden sollte. Der Verbrauch der breitwirksamen, als Reserveantibiotikum eingestuften Carbapeneme sollte im Vergleich mit Breispektrum-Betalaktam Antibiotika den deutlich geringeren Anteil ausmachen, da die Gefahr der Resistenzentwicklung bei einem übermäßigen Einsatz von Carbapenemen hoch ist (AYALEW et al., 2003; BALDWIN et al.,

2008; DREW et al., 2013; LOGAN et al., 2017). Im Vergleich der Abteilungen schnitt die Intensivstation dabei am schlechtesten ab. Die Ergebnisse des Quotienten lagen zwischen 3,3 und 7,7 und erreichten somit in keinem der fünf Jahre den Zielwert von 10. Jedoch konnte aufgrund steigender Verbrauchswerte der Breitspektrum-Betalaktame ein deutlich aufsteigender Trend des Quotienten ab 2015 ausgemacht werden. Dies stellt eine dringend erwünschte Entwicklung dar, deren Fortschreiten weiter beobachtet werden sollte. Auch in der Abteilung der Hämatologie und Onkologie (Zielwert in 3 von 5 Jahre unter 10) zeigten sich anhand der Daten Ansatzpunkte für Verbesserungsmöglichkeiten, die identifiziert werden müssen.

10.5 Limitationen

Die Limitationen der Aussagekraft der Apotheken -Verbrauchsdaten sowie der Einheiten g/100 Tage und DDD/100 Tage wurden bereits im Abschnitt 10.1 der Diskussion „Vergleich der Einheiten“ beschrieben. Hinzu kommt, dass die Apothekendaten keine Rückschlüsse auf Indikationen, Länge, Dosierung und Erfolg der Therapie zulassen. Die verschiedenen Patientencharakteristika sowie die örtlichen Resistenzentwicklungen und die Inzidenz von CDI konnten nicht berücksichtigt werden. Ebenso stellt die fehlende Trennung der Verbrauchsdaten nach Darreichungsformen (oral / parenteral) eine Limitation dar. Dies sollte bei zukünftigen Datenanalysen berücksichtigt werden.

Die detaillierte abteilungsbezogene Auswertung konnte nicht für alle Antibiotikagruppen erfolgen. Dies stellt eine Möglichkeit für weitere Analysen dar.

Zusätzlich ergab sich das Problem, dass zur WHO konkurrierende definierte DDD, wie z.B. nach der amtlichen deutschen Fassung vorhanden sind und für verschiedene Arzneimittelprojekte in Deutschland, u.a. von IQVIA zur Berechnung der Tagesdosen verwendet werden (GKV-ARZNEIMITTELINDEX IM WISSENSCHAFTLICHEN INSTITUT DER AOK (WIDO), 2019). Diese amtliche deutsche Fassung wird laut dem wissenschaftlichen Institut der AOK (WIDO) in Zusammenarbeit mit der WHO erarbeitet. Das ATC-Klassifikationssystem der WHO dient als wesentliche methodische Grundlage, das jährlich an die Besonderheiten des deutschen Arzneimittelmarktes angepasst wird. In der amtlichen deutschen Fassung werden zusätzlich für Zubereitungen, die ausschließlich bei Kindern eingesetzt werden, spezielle Kinder-DDD aufgeführt. Diese werden gemäß den zugelassenen Herstellerdosierungen und der Standardliteratur zur Pharmakotherapie in der Pädiatrie definiert (GKV-ARZNEIMITTELINDEX IM WISSENSCHAFTLICHEN INSTITUT DER AOK (WIDO), 2020). Die angepassten DDD sowie die definierten Kinder-DDD besitzen jedoch keine internationale Übereinstimmung, wodurch der Vergleich der Daten im Sinne von Benchmarking mit anderen Ländern und auch innerhalb Deutschlands nur eingeschränkt möglich ist.

Weiterhin besteht das Problem des Mangels an passender Vergleichsliteratur. Die Einordnung und der Vergleich der Verbrauchsdaten mit anderen Kliniken und Ländern ist aufgrund der Verwendung verschiedener Einheiten in der Pädiatrie (wie RDD, DOT und LOT) schwierig. Ebenso führt der zumeist

unterschiedliche Aufbau der Studien (Patientenpopulation, klinische Abteilungen, eingeschlossene bzw. ausgeschlossene Antibiotika etc.) zu einer erschwerten Vergleichbarkeit.

10.6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Audit bildet eine Verbrauchsübersicht der in verschiedenen Abteilungen der Kinderklinik Homburg verwendeten Antibiotika ab und liefert Hinweise auf Ansatzpunkte für zukünftige Antibiotic Stewardship-Programme. Ebenso werden Veränderungen von bereits durchgeführten Maßnahmen sichtbar. Das Audit bestätigt die bestehenden Schwierigkeiten der Erfassung des Antibiotikaverbrauchs in der Pädiatrie und betrachtet die Verwendung der Einheit g/100 Tage im Vergleich zur Einheit DDD/100 Tage für zukünftige Auswertungen als besser geeignet. Um eine regelmäßige Auswertung der Antibiotika-Verbrauchsdaten der Kinderklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes zu ermöglichen, ist ein standardisiertes Ablaufschema zur Auswertung sinnvoll. Es sollte klar definiert sein, welche Antibiotikagruppen und Einzelsubstanzen ausgewertet, mit welcher Methodik die Auswertung durchgeführt und wie die Ergebnisse übersichtlich dargestellt werden können. Dies würde eine Zeitersparnis mit sich bringen, welche weitere Analysen u.a. von auffälligen Ergebnissen ermöglichen könnte. Die oben beschriebenen Limitationen der Apothekendaten in der Pädiatrie könnten zukünftig durch die Einführung elektronischer Patienten-Dokumentationssysteme umgangen werden. Der schnelle Zugriff auf die tatsächlich verschriebenen und verabreichten Antiinfektiva-Mengen in Gramm kann eine schnelle und gezielte Auswertung ermöglichen. Die fortlaufende und regelmäßige Erstellung einer Verbrauchsübersicht für die verschiedenen Abteilungen der pädiatrischen Klinik kann die Erfolge von ABS-Interventionen darstellen, negative Entwicklungen frühzeitig erkennen und somit dazu beitragen, die Wirksamkeit von Antibiotika in der Pädiatrie auch in Zukunft zu sichern.

11 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Fließschema Literatursuche.....	27
Abbildung 2: Antibiotikaverbrauch der Kinderklinik (1).....	29
Abbildung 3: Antibiotikaverbrauch der Kinderklinik (2).....	29
Abbildung 4: Gesamtverbrauch (1) nach Abteilungen in g/100 Tage.....	30
Abbildung 5: Gesamtverbrauch (1) nach Abteilungen in DDD/100 Tage.....	30
Abbildung 6: Intensivstation; Kumulativer Gesamtverbrauch an Penicillinen.....	34
Abbildung 7: Intensivstation; Penicillin G und V.....	34
Abbildung 8: Intensivstation; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor.....	34
Abbildung 9: Intensivstation; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor.....	34
Abbildung 10: Intensivstation; Flucloxacillin.....	34
Abbildung 11: Intensivstation; Piperacillin.....	34
Abbildung 12: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam.....	34
Abbildung 13: Intensivstation; Cephalosporine II.....	34
Abbildung 14: Intensivstation; Cephalosporine III und IV.....	35
Abbildung 15: Intensivstation; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage.....	35
Abbildung 16: Intensivstation; Carbapeneme.....	35
Abbildung 17: Intensivstation; Aminoglykoside.....	35
Abbildung 18: Intensivstation; Fluorchinolone.....	35
Abbildung 19: Intensivstation; Glykopeptide.....	35
Abbildung 20: Intensivstation; Linezolid.....	35
Abbildung 21: Allgemeinpädiatrie; Kumulativer Gesamtverbrauch an Penicillinen.....	39
Abbildung 22: Allgemeinpädiatrie; Penicillin G und V.....	39
Abbildung 23: Allgemeinpädiatrie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor.....	39
Abbildung 24: Allgemeinpädiatrie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor.....	39
Abbildung 25: Allgemeinpädiatrie; Flucloxacillin.....	39
Abbildung 26: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin.....	39
Abbildung 27: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam.....	39
Abbildung 28: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine I.....	39
Abbildung 29: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine II.....	40
Abbildung 30: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine III und IV.....	40
Abbildung 31: Allgemeinpädiatrie; Cephalosporine * in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage.....	40
Abbildung 32: Allgemeinpädiatrie; Carbapeneme.....	40
Abbildung 33: Allgemeinpädiatrie; Aminoglykoside.....	40
Abbildung 34: Allgemeinpädiatrie; Fluorchinolone.....	40
Abbildung 35: Allgemeinpädiatrie; Glykopeptide.....	40

Abbildung 36: Allgemeinpädiatrie; Linezolid.....	40
Abbildung 37: Kardiologie; Gesamtverbrauch Penicilline	44
Abbildung 38: Kardiologie; Penicillin G und V.....	44
Abbildung 39: Kardiologie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	44
Abbildung 40: Kardiologie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	44
Abbildung 41: Kardiologie; Flucloxacillin	44
Abbildung 42: Kardiologie; Piperacillin	44
Abbildung 43: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam	44
Abbildung 44: Kardiologie; Cephalosporine I	44
Abbildung 45: Kardiologie; Cephalosporine II.....	45
Abbildung 46: Kardiologie; Cephalosporine III und IV	45
Abbildung 47: Kardiologie; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage	45
Abbildung 48: Kardiologie; Carbapeneme.....	45
Abbildung 49: Kardiologie; Aminoglykoside	45
Abbildung 50: Kardiologie; Fluorchinolone	45
Abbildung 51: Kardiologie; Glykopeptide	45
Abbildung 52: Onkologie und Hämatologie; Gesamtverbrauch Penicilline	49
Abbildung 53: Onkologie und Hämatologie; Penicillin G und V	49
Abbildung 54: Onkologie und Hämatologie; Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor.....	49
Abbildung 55: Onkologie und Hämatologie; Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	49
Abbildung 56: Onkologie und Hämatologie; Flucloxacillin	49
Abbildung 57: Onkologie und Hämatologie; Piperacillin-Tazobactam	49
Abbildung 58: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine I.....	49
Abbildung 59: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine II.....	49
Abbildung 60: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine III und IV	50
Abbildung 61: Onkologie und Hämatologie; Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage und RDD/100 Tage	50
Abbildung 62: Onkologie und Hämatologie; Carbapeneme	50
Abbildung 63: Onkologie und Hämatologie; Aminoglykoside.....	50
Abbildung 64: Onkologie und Hämatologie; Fluorchinolone	50
Abbildung 65: Onkologie und Hämatologie; Glykopeptide.....	50
Abbildung 66: Gesamtverbrauch an Penicillinen nach Abteilungen.....	54
Abbildung 67: Penicillin G und V nach Abteilungen	54
Abbildung 68: Gesamtverbrauch an Aminopenicillinen nach Abteilungen.....	54
Abbildung 69: Piperacillin nach Abteilungen	54
Abbildung 70: Piperacillin-Tazobactam nach Abteilungen	54
Abbildung 71: Carbapeneme nach Abteilungen.....	54

Abbildung 72: Gesamtverbrauch Cephalosporine nach Abteilungen	54
Abbildung 73: Glykopeptide nach Abteilungen.....	54
Abbildung 74: Aminoglykoside nach Abteilungen.....	55
Abbildung 75: Fluorchinolone nach Abteilungen	55
Abbildung 76: Kumulativer Gesamtverbrauch der Cephalosporine	55
Abbildung 77: Kumulativer Verbrauch der Cephalosporine II.....	55
Abbildung 78: Kumulativer Verbrauch der Cephalosporine III und IV.....	55
Abbildung 79: Kumulativer Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam.....	55
Abbildung 80: Kumulativer Verbrauch von Meropenem.....	55
Abbildung 81: Kumulativer Verbrauch von Aminopenicillinen mit Betalaktamaseinhibitor.....	55
Abbildung 82: Penicillin / Cephalosporin-Quotient.....	57
Abbildung 83: Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient	59
Abbildung 84: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam pro CMI	60
Abbildung 85: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI.....	61
Abbildung 86: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI.....	62
Abbildung 87: Hämatologie und Onkologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI	63
Abbildung 88: Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Cephalosporine III und IV	66
Abbildung 89: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Cephalosporine III und IV	66
Abbildung 90 Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Cefuroxim	66
Abbildung 91: Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Carbapeneme	67
Abbildung 92: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Carbapeneme.....	67
Abbildung 93 Streudiagramm Quartals-Verbrauchswerte Glykopeptide.....	67
Abbildung 94: Streudiagramm Jahres-Verbrauchswerte Glykopeptide	67
Abbildung 95: Streudiagramm des CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam in DDD/100 Tage.....	115
Abbildung 96: Streudiagramm des CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam in g/100 Tage.....	115
Abbildung 97: Monatlicher Verlauf des Case Mix Index (CMI) der KK01 (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	118
Abbildung 98: Monatlicher Verlauf des CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	119
Abbildung 99: Monatlicher Verlauf des CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)	120
Abbildung 100: Monatlicher Verlauf des CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	121

12 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Definitionen.....	5
Tabelle 2: Intensivstation; Penicillin / Cephalosporin-Quotient	56
Tabelle 3: Allgemeinpädiatrie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient	56
Tabelle 4: Kardiologie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient.....	57
Tabelle 5: Hämatologie und Onkologie; Penicillin / Cephalosporin-Quotient	57
Tabelle 6: Intensivstation; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient	58
Tabelle 7: Allgemeinpädiatrie; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient	58
Tabelle 8: Kardiologie; Breitspektrum-Betalaktam / Carbapenem-Quotient.....	59
Tabelle 9: Hämatologie und Onkologie; Breitspektrum Betalaktam / Carbapenem-Quotient.....	59
Tabelle 10: Intensivstation; Piperacillin-Tazobactam pro CMI	60
Tabelle 11: Allgemeinpädiatrie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI.....	61
Tabelle 12: Kardiologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI.....	62
Tabelle 13: Hämatologie und Onkologie; Piperacillin-Tazobactam pro CMI	63
Tabelle 14: Korrelationskoeffizienten g/100 Tage und DDD/100 Tage	65
Tabelle 15: Antibiotika nach ATC- und Untergruppen.....	102
Tabelle 16: Antibiotika, bei welchen sich die DDD-Berechnungen der deutschen amtlichen Fassung von der der WHO unterscheiden	104
Tabelle 17: DDD der WHO und RDD nach Freiburger Leitlinien für ausgewählte Cephalosporine*(siehe Kapitel 8.4)	105
Tabelle 18: Anzahl der jährlichen Patiententage nach Abteilungen.....	105
Tabelle 19: Gesamtverbrauch der Kinderklinik	106
Tabelle 20: Ergebnisse der linearen Regression mit der Einflussvariable "Kostenstelle" in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie	107
Tabelle 21: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Intensivstation	108
Tabelle 22: Intensivstation; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem.....	108
Tabelle 23: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Allgemeinpädiatrie	109
Tabelle 24: Allgemeinpädiatrie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem	109
Tabelle 25: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Kardiologie.....	110
Tabelle 26: Kardiologie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem	110
Tabelle 27: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Hämatologie und Onkologie	111
Tabelle 28: Hämatologie und Onkologie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem.....	111
Tabelle 29: Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage.....	112
Tabelle 30: Wertetabelle Vergleich der Abteilungen	113
Tabelle 31: Meistverbrauchte Antibiotikagruppen pro Jahr und Abteilung.....	114
Tabelle 32: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman	115

Tabelle 33: Intensivstation: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman	116
Tabelle 34: Allgemeinpädiatrie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman	116
Tabelle 35: Kardiologie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman	116
Tabelle 36: Onkologie und Hämatologie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman	117
Tabelle 37: Monatlicher CMI der Intensivstation (Januar 2017 bis Dezember 2018)	118
Tabelle 38: Quartalsweise gemittelter CMI der Intensivstation (Januar 2017 bis Dezember 2018)...	118
Tabelle 39: Monatlicher CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	119
Tabelle 40: Quartalsweise gemittelter CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018)	119
Tabelle 41: Monatlicher CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	120
Tabelle 42: Quartalsweise gemittelter CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)	120
Tabelle 43: Monatlicher CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)	121
Tabelle 44: Quartalsweise gemittelter CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie (Januar 2017 bis Dezember 2018).....	121

13 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdel-Rahman SM, Kearns GL, Topelberg S, Jacobs RF, Mistry GC, Majumdar A, Xu Y, Wagner JA, Kitchen CJ, Groff M, Herman G, Blumer JL (2010) Pharmacokinetics and tolerability of single-dose intravenous ertapenem in infants, children, and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 29:1072-1076
2. Abele-Horn M, de With K, Seifert J, Eckmanns T, Schmidt N, Fellhauer M, Häcker G, Kern W, Liese JG, Walger P, Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e. V, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V, Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e. V, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e. V, Kommission Antiinfektiva RuTbRK-I, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V, Robert Koch-Institut GdKART (2020) Strukturelle und personelle Voraussetzungen für die Sicherung einer rationalen Antiinfektivverordnung in Krankenhäusern. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 63:749-760
3. Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Saavedra-Lozano J, Cercenado E, Baquero-Artigao F (2020) Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. *Antimicrob Agents Chemother* 64
4. American Academy of Pediatrics CoID (2006) The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 118:1287-1292
5. Araujo da Silva AR, Albernaz de Almeida Dias DC, Marques AF, Biscaia di Biase C, Murni IK, Dramowski A, Sharland M, Huebner J, Zingg W (2018) Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review. *J Hosp Infect* 99:117-123
6. Arnott A, Jones P, Franklin LJ, Spelman D, Leder K, Cheng AC (2018) A Registry for Patients With Asplenia/Hyposplenism Reduces the Risk of Infections With Encapsulated Organisms. *Clin Infect Dis* 67:557-561
7. Ayalew K, Nambiar S, Yasinskaya Y, Jantusch BA (2003) Carbapenems in pediatrics. *Ther Drug Monit* 25:593-599
8. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ (2008) Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs* 68:803-838
9. Barker CI, Germovsek E, Sharland M (2017) What do I need to know about penicillin antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 102:44-50
10. Bath S, Lines J, Loeffler AM, Malhotra A, Turner RB (2016) Impact of standardization of antimicrobial prophylaxis duration in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 152:1115-1120
11. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, Duncan JC, Peak M, Turner MA, Smyth RL, Nunn AJ, Pirmohamed M (2013) Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med* 11:238
12. Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz HI, Liese J, Nadal D, Simon A (2018) *DGPI Handbuch-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*, Vol 880, 7. vollständig überarbeitete Auflage edn (Stuttgart, New York, Georg Thieme Verlag).
13. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P, Schwartz S, Atenafu E, Yau Y, Streitenberger L, Parshuram CS, Marshall J, Seto W (2013) Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med* 14:e280-288
14. Bochennek K, Luckowitsch M, Lehrnbecher T (2020) Recent advances and future directions in the management of the immunocompromised host. *Semin Oncol* 47:40-47
15. Buccellato E, Melis M, Biagi C, Donati M, Motola D, Vaccheri A (2015) Use of Antibiotics in Pediatrics: 8-Years Survey in Italian Hospitals. *PLoS One* 10:e0139097
16. Chiappini E, Conti C, Galli L, de Martino M (2010) Clinical efficacy and tolerability of linezolid in pediatric patients: a systematic review. *Clin Ther* 32:66-88
17. Christoph J DC, Eckmanns T, (2013) Risikocharakterisierung intensivmedizinisch behandelter Früh- und Neugeborener und Daten zur Ist-Situation in deutschen neonatologischen Intensivpflegestationen 2013 - Fachliche Erläuterungen zu folgender Empfehlung: *Praktische*

- Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisierungsscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen Ergänzende Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut, Berlin zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012 (Epidemiologisches Bulletin 42/2013). *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin*
18. Clavenna A, Bonati M (2009) Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 94:724-728
 19. Cohen-Wolkowicz M, Poindexter B, Bidegain M, Weitkamp JH, Schelonka RL, Randolph DA, Ward RM, Wade K, Valencia G, Burchfield D, Arrieta A, Mehta V, Walsh M, Kantak A, Rasmussen M, Sullivan JE, Finer N, Rich W, Brozanski BS, van den Anker J, Blumer J, Laughon M, Watt KM, Kearns GL, Capparelli EV, Martz K, Berezny K, Benjamin DK, Jr., Smith PB (2012) Safety and effectiveness of meropenem in infants with suspected or complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 55:1495-1502
 20. Dalgic N, Karadag CA, Bayraktar B, Sancar M, Kara O, Pelit S, Celebi S, Kafadar I, Dokucu AI (2014) Ertapenem versus standard triple antibiotic therapy for the treatment of perforated appendicitis in pediatric patients: a prospective randomized trial. *Eur J Pediatr Surg* 24:410-418
 21. Dalton BR, MacTavish SJ, Bresee LC, Rajapakse N, Vanderkooi O, Vayalumkal J, Conly J (2015) Antimicrobial use over a four-year period using days of therapy measurement at a Canadian pediatric acute care hospital. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 26:253-258
 22. Dancer SJ, Kirkpatrick P, Corcoran DS, Christison F, Farmer D, Robertson C (2013) Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired *Clostridium difficile*, extended-spectrum β -lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 41:137-142
 23. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV (2009) Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 37:349-352
 24. de With K, Wilke K, Kern W, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss H, Isner C, Fellhauer M, von Ameln-Mayerhofer A, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Vehreschild J, Kather A, Friese E, Porsche U, Janata O, Krause R, Agnes Wechsler-Fördös A (2019) S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF-Registernummer 092/001 - update 2018
 25. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2013) Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes. <http://www.dgpi.de> 02. Dezember 2013
 26. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (2014) Infektionspräventives Vorgehen bei Nachweis von MRGN im Kindesalter - Empfehlung der Arbeitsgruppe MRGN der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes. *Hygiene & Medizin* 39:392-399
 27. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI), Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) (2016) Diagnostik und Therapie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Fieber und Granulozytopenie (mit febriler Neutropenie) außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation. Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Fachgesellschaften (AWMF) Registernummer 048/14
 28. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) (2018) S2k Leitlinie "Antibiotic Stewardship-Konzeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin". AWMF-Registrierungsnummer 048/15 Version 1.12.2018
 29. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA (2014) Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents* 43:223-230
 30. Dresbach T, Prusseit J, Breuer J, Simon A (2009) Incidence of nosocomial infections in children undergoing cardiac surgery. *Reviews in Medical Microbiology* 20:74-83

31. Drew RJ, Turton JF, Hill RL, Livermore DM, Woodford N, Paulus S, Cunliffe NA (2013) Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a UK paediatric hospital. *J Hosp Infect* 84:300-304
32. Eichenwald HF, Schmitt HJ (1986) The cephalosporin antibiotics in pediatric therapy. *Eur J Pediatr* 144:532-538
33. Feazel LM, Malhotra A, Perencevich EN, Kaboli P, Diekema DJ, Schweizer ML (2014) Effect of antibiotic stewardship programmes on *Clostridium difficile* incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 69:1748-1754
34. Fortin E, Fontela PS, Manges AR, Platt RW, Buckeridge DL, Quach C (2014) Measuring antimicrobial use in hospitalized patients: a systematic review of available measures applicable to paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 69:1447-1456
35. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL, Cars O (2011) Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug Resist Updat* 14:118-124
36. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, Hall M, Thurm C, Prasad PA, Feudtner C, Zaoutis TE (2010) Variability in antibiotic use at children's hospitals. *Pediatrics* 126:1067-1073
37. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, Hersh AL, Newland JG, Metjian TA, Zaoutis TE (2013) Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 34:1252-1258
38. Germovsek E, Barker CI, Sharland M (2017) What do I need to know about aminoglycoside antibiotics? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 102:89-93
39. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, Riordan A, Lyall H, Patel SV, Bernatoniene J, Versporten A, Heginbothom M, Goossens H, Sharland M (2016) Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 6:e012675
40. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) (2019) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen- Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 (Berlin, Köln).
41. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) (2020). Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung für den deutschen Arzneimittelmarkt (Berlin, 2020), pp. 358
42. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, Noda AJ, Stevens MP (2018) Pediatric Antimicrobial Stewardship: State of the Art. *Curr Infect Dis Rep* 20:39
43. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE (2012) Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis* 55:587-592
44. Gravatt LA, Pakyz AL (2013) Challenges in measuring antibiotic consumption. *Curr Infect Dis Rep* 15:559-563
45. Härtel C, Gille C, Orlikowsky TW (2014) Kolonisation oder Infektion bei Früh- und Neugeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 162:394-402
46. Hersh AL, Lee BR, Hedican EB, Herigon JC, Newland JG (2014) Linezolid use in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 33:e14-18
47. Horikoshi Y, Suwa J, Higuchi H, Kaneko T, Furuichi M, Aizawa Y, Fukuoka K, Okazaki K, Ito K, Shoji T (2017) Sustained pediatric antimicrobial stewardship program with consultation to infectious diseases reduced carbapenem resistance and infection-related mortality. *Int J Infect Dis* 64:69-73
48. Horikoshi Y, Kaneko T, Morikawa Y, Isogai M, Suwa J, Higuchi H, Yuza Y, Shoji T, Ito K (2018) The North Wind and the Sun: Pediatric Antimicrobial Stewardship Program Combining Restrictive and Persuasive Approaches in Hematology-Oncology Ward and Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit. *Pediatr Infect Dis J* 37:164-168
49. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H (2019) High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results From the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatric Infect Dis Soc* 8:143-151
50. Hurst AL, Child J, Pearce K, Palmer C, Todd JK, Parker SK (2016) Handshake Stewardship: A Highly Effective Rounding-based Antimicrobial Optimization Service. *Pediatr Infect Dis J* 35:1104-1110

51. IfSG (2020). Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) - Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 5 des Gesetzes vom 19. Juni 2020 (BGBl. I S. 1385) geändert worden ist
52. Ishiwada N, Takaya A, Kimura A, Watanabe M, Hino M, Ochiai H, Matsui M, Shibayama K, Yamamoto T (2016) Linezolid-resistant Staphylococcus epidermidis associated with long-term, repeated linezolid use in a pediatric patient. *J Infect Chemother* 22:187-190
53. Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, Lippert WE, Iglesias T, VanCouwenberghe CJ (1995) The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group I beta-lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 21:1107-1113
54. Janowski AB, Michaels MG, Martin JM, Green MD (2016) Piperacillin-Tazobactam Usage at a Tertiary Pediatric Hospital: An Antimicrobial Stewardship Review. *J Pediatric Infect Dis Soc* 5:342-345
55. Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK (2003) Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 22:S153-157
56. Karaaslan A, Kadayifci EK, Atici S, Akkoc G, Yakut N, Ocal Demir S, Soysal A, Bakir M (2015) The Clinical Efficacy and Safety of Ertapenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Caused by ESBL-Producing Bacteria in Children. *Int J Nephrol* 2015:595840
57. Kern WV, Fellhauer M, Hug M, Hoppe-Tichy T, Forst G, Steib-Bauert M, de With K (2015) [Recent antibiotic use in German acute care hospitals - from benchmarking to improved prescribing and quality care]. *Dtsch Med Wochenschr* 140:e237-246
58. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2007). Empfehlung zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g (Robert Koch-Institut), pp. 1265-1303
59. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (2013) Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen -Ergänzende Empfehlung der KRINKO beim Robert Koch-Institut, Berlin, zur Implementierung der Empfehlungen zur Prävention nosokomialer Infektionen bei neonatologischen Intensivpflegepatienten mit einem Geburtsgewicht unter 1.500 g aus dem Jahr 2007 und 2012. *Epidemiol Bulletin des Robert Koch-Instituts, Berlin* Nr. 42:421-433
60. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch Institut (2011). Anforderungen an die Hygiene bei Injektionen und Punktionen - Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) (*Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, Robert Koch-Institut*), pp. 1135-1144
61. Kreitmeyr K, von Both U, Pecar A, Borde JP, Mikolajczyk R, Huebner J (2017) Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards. *Infection* 45:493-504
62. Küppers A (2011) Die Eignung von Punkt-Prävalenz-Studien und der Dosisdefinitionen DDD und RDD zur Evaluation des Verbrauchs antimikrobieller Wirkstoffe am Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.
63. Lee KR, Bagga B, Arnold SR (2016) Reduction of Broad-Spectrum Antimicrobial Use in a Tertiary Children's Hospital Post Antimicrobial Stewardship Program Guideline Implementation. *Pediatr Crit Care Med* 17:187-193
64. Levy ER, Swami S, Dubois SG, Wendt R, Banerjee R (2012) Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:346-353
65. Li SC, Ye Q, Xu H, Zhang L, Wang Y (2019) Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Linezolid in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 63
66. Liem TB, Heerdink ER, Egberts AC, Rademaker CM (2010) Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 29:1301-1303
67. Liscio JL, Mahoney MV, Hirsch EB (2015) Ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam: two novel beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combination agents for

- the treatment of resistant Gram-negative bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 46:266-271
68. Logan LK, Gandra S, Mandal S, Klein EY, Levinson J, Weinstein RA, Laxminarayan R (2017) Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc* 6:352-359
 69. Lukac PJ, Bonomo RA, Logan LK (2015) Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae in children: old foe, emerging threat. *Clin Infect Dis* 60:1389-1397
 70. MacBrayne CE, Williams MC, Levek C, Child J, Pearce K, Birkholz M, Todd JK, Hurst AL, Parker SK (2020) Sustainability of Handshake Stewardship: Extending a Hand Is Effective Years Later. *Clin Infect Dis* 70:2325-2332
 71. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L (2012) A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 20:2295-2304
 72. Mathews SC, Pronovost PJ (2008) Physician autonomy and informed decision making: finding the balance for patient safety and quality. *Jama* 300:2913-2915
 73. Medernach RL, Logan LK (2018) The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am* 32:1-17
 74. Meisel R, Toschke AM, Heiligensetzer C, Dilloo D, Laws HJ, von Kries R (2007) Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 137:457-460
 75. Murray MT, Corda R, Turcotte R, Bacha E, Saiman L, Krishnamurthy G (2014) Implementing a standardized perioperative antibiotic prophylaxis protocol for neonates undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 98:927-933
 76. Norberg S, Struwe J, Grunewald M, Ternhag A (2014) A pilot study of risk adjustment for benchmarking antibiotic use between hospitals in Sweden. *J Glob Antimicrob Resist* 2:39-42
 77. Nydert P, Lindemalm S, Nemeth A (2011) Off-label drug use evaluation in paediatrics--applied to ciprofloxacin when used as treatment of cholangitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20:393-398
 78. Ockfen S, Egle L, Sauter K, Haber M, Becker S, Wagenpfeil G, Graf N, Simon A (2020) Meropenem use in a German Pediatric Oncology Center- Internal Audit comparing Pharmacy Delivery Amounts with Patient-related Utilization, Dissertation, Saarland University Hospital, Homburg / Saar Germany.
 79. Pakyz AL, Gurgle HE, Ibrahim OM, Oinonen MJ, Polk RE (2009) Trends in antibacterial use in hospitalized pediatric patients in United States academic health centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30:600-603
 80. Pineda LC, Watt KM (2015) New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol* 42:167-176
 81. Polat M, Tapisiz A (2018) Amikacin Monotherapy for Treatment of Febrile Urinary Tract Infection Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-producing *Escherichia coli* in Children. *Pediatr Infect Dis J* 37:378-379
 82. Porta A, Esposito S, Menson E, Spyridis N, Tsolia M, Sharland M, Principi N (2010) Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 66:919-927
 83. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, Spyridis N, Bielicki J, Menson E, Tsolia M, Esposito S, Wong IC, Sharland M (2012) Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother* 67:1278-1286
 84. Price VE, Dutta S, Blanchette VS, Butchart S, Kirby M, Langer JC, Ford-Jones EL (2006) The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto. *Pediatr Blood Cancer* 46:597-603
 85. Principi N, Esposito S (2015) Appropriate use of fluoroquinolones in children. *Int J Antimicrob Agents* 45:341-346
 86. Quaak CH, Cove E, Driessen GJ, Tramper-Stranders GA (2018) Trends in paediatric inpatient antibiotic therapy in a secondary care setting. *Eur J Pediatr* 177:1271-1278
 87. Rivera-Chaparro ND, Cohen-Wolkowicz M, Greenberg RG (2017) Dosing antibiotics in neonates: review of the pharmacokinetic data. *Future Microbiol* 12:1001-1016

88. Robert Koch-Institut (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Institutes: Surveillance nosokomialer Infektionen sowie die Erfassung von Krankheitserregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Fortschreibung der Liste der gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 Buchstabe b in Verbindung mit § 23 Abs. 4 IfSG zu erfassenden nosokomialen Infektionen und Krankheitserreger mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56:580-583
89. Robert Koch-Institut Berlin (2013) Bekanntmachung des Robert Koch-Instituts: Festlegung der Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs in Krankenhäusern nach § 23 Abs. 4 Satz 2 IfSG- Vom RKI gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2b zu erstellende Liste über die Daten zu Art und Umfang des Antibiotika-Verbrauchs. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56:996-1002
90. Rodriguez BA, Giroto JE, Nicolau DP (2018) Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Novel Therapy for Multidrug Resistant Gram Negative Infections in Children. *Curr Pediatr Rev* 14:97-109
91. Rose M, Liese J, Barker M (2017) S2k-Leitlinie „Management der ambulant erworbenen Pneumonie bei Kindern und Jugendlichen (pädiatrische ambulant erworbene Pneumonie, pCAP)“ - Federführend herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). AWMF Register Nr 048-013 2017
92. Salvadori MI, Price VE (2014) Preventing and treating infections in children with asplenia or hyposplenia. *Paediatr Child Health* 19:271-278
93. Schweickert B, Kern WV, de With K, Meyer E, Berner R, Kresken M, Fellhauer M, Abele-Horn M, Eckmanns T (2013) [Surveillance of antibiotic consumption : clarification of the "definition of data on the nature and extent of antibiotic consumption in hospitals according to section sign 23 paragraph 4 sentence 2 of the IfSG"]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56:903-912
94. Simon A, Groger N, Wilkesmann A, Hasan C, Wiszniewsky G, Engelhart S, Kramer MH, Bode U, Ammann RA, Fleischhack G (2006) Restricted use of glycopeptides in paediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 28:417-422
95. Simon A, Lehrnbecher T, Bode U, Groll AH, Tramsen L, Wieland R, Molitor E, Fleischhack G, Laws HJ (2007) Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months: a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:801-806
96. Simon A, Mullenborn E, Prelog M, Schenk W, Holzapfel J, Ebinger F, Klabunde-Cherwon A, Faber J, Groll AH, Masjosthusmann K, Dohna-Schwake C, Beutel K, Dirkwinkel E, Lehrnbecher T, Ammann RA, Muller A (2012) Use of linezolid in neonatal and pediatric inpatient facilities--results of a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 31:1435-1442
97. Simon A, Wagner A, Reichert H (2016) Antibiotic Stewardship in der kinderärztlichen Praxis. *Kinder- und Jugendarzt* 47:51-57
98. Simon A, Tenenbaum T, Huppertz HI, Trapp S, Prelog M, Hufnagel M, Knuf M, Rose MA, Forster J, Nicolai T, Berger C, Nadal D, Hübner J, Berner R, Liese J (2017) Diagnose und Therapie von Atemwegsinfektionen (ohne ambulant erworbene Pneumonie) bei ambulant behandelten Kindern ohne schwerwiegende Grunderkrankung. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 165:711-724
99. Simon A, von Both U, Hufnagel M, Huebner J (2018) Antibiotic Stewardship in der Kinder- und Jugendmedizin. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:48-56
100. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A (2016) Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis* 63:1639-1644
101. Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G, Bielicki J, Drapier N, Zaoutis T, Tsolia M, Sharland M (2016) Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child* 2016:72-76
102. Stocker M, Ferrao E, Banya W, Cheong J, Macrae D, Furck A (2012) Antibiotic surveillance on a paediatric intensive care unit: easy attainable strategy at low costs and resources. *BMC Pediatr* 12:196
103. Tacconelli E (2009) Antimicrobial use: risk driver of multidrug resistant microorganisms in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis* 22:352-358

104. Tamma PD, Girdwood SC, Gopaul R, Tekle T, Roberts AA, Harris AD, Cosgrove SE, Carroll KC (2013a) The use of cefepime for treating AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 57:781-788
105. Tamma PD, Turnbull AE, Harris AD, Milstone AM, Hsu AJ, Cosgrove SE (2013b) Less is more: combination antibiotic therapy for the treatment of gram-negative bacteremia in pediatric patients. *JAMA Pediatr* 167:903-910
106. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, Avdic E, Cosgrove SE (2015) Carbapenem Therapy Is Associated With Improved Survival Compared With Piperacillin-Tazobactam for Patients With Extended-Spectrum beta-Lactamase Bacteremia. *Clin Infect Dis* 60:1319-1325
107. Tamma PD, Rodriguez-Bano J (2017) The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections. *Clin Infect Dis* 64:972-980
108. Tamma PD, Villegas MV (2017) Use of beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitors for Extended-Spectrum-beta-Lactamase Infections: Defining the Right Patient Population. *Antimicrob Agents Chemother* 61
109. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ (2019) A Primer on AmpC beta-Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis* 69:1446-1455
110. Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, Poluzzi E, Montanaro N (2008) A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 61:953-958
111. Valcourt K, Norozian F, Lee H, Raszynski A, Torbati D, Totapally BR (2009) Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies. *Pediatr Crit Care Med* 10:495-499
112. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H (2013) The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J* 32:e242-253
113. Versporten A, Bielicki J, Drapier N, Sharland M, Goossens H (2016) The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children. *J Antimicrob Chemother* 71:1106-1117
114. von Both U, Simon A, Hufnagel M, Huebner J (2015) Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie *Kinder- und Jugendarzt* 46:1-7
115. Von Both U, Simon A, Hufnagel M, Huebner J (2016) Antibiotic Stewardship im stationären Bereich der Pädiatrie *Kinder- und Jugendarzt* 46:1-7
116. Weichert S, Simon A, von Müller L, Adam R, Schrotten H (2015) Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 163:427-436
117. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Meier CM (2016) Clinical Practice Audit: Perioperative Antibiotic Prophylaxis in Paediatric Cancer Patients with Broviac Catheter Implantation. *Klin Padiatr* 228:139-144
118. Weiss K, Simon A, Graf N, Schöpe J, Oertel J, Linsler S (2017) Clinical practice audit concerning antimicrobial prophylaxis in paediatric neurosurgery: results from a German paediatric oncology unit. *Childs Nerv Syst* 33:159-169
119. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2018) ATC/DDD Index 2018. https://www.whoocno/atc_ddd_index/
120. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020a) ATC/DDD Index 2020. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
121. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020b). ATC-Klassifikation 2020. https://www.whooc.no/atc/structure_and_principles/
122. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2019). Guidelines for ATC classification and DDD assignment (Oslo, Norway, 2018)
123. Wilcox MH, Chalmers JD, Nord CE, Freeman J, Bouza E (2017) Role of cephalosporins in the era of Clostridium difficile infection. *J Antimicrob Chemother* 72:1-18

124. Wolf MF, Simon A (2009) The use of piperacillin-tazobactam in neonatal and paediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5:57-69
125. Zweigner J, Simon A (2017) Multiresistente gramnegative Erreger in der Pädiatrie. *Pädiatrie up2date* 12:123-137

14 PUBLIKATIONEN

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- a) *Retrospektives Audit des Antibiotikaverbrauchs in einer universitären Kinderkardiologie auf der Grundlage von Apothekenlieferdaten*

Leonie Egle, Katharina Sauter, Svenja Ockfen, Manfred Haber, Sören Becker, Gudrun Wagenpfeil, Hashim Abdul-Khaliq, Jochen Pfeifer, Harald Sauer, Arne Simon; Homburg/Saar Krankenhauspharmazie (KPH) 2021; 42:345-52, 42. Jahrgang 8/2021.

- b) *Retrospective audit of antibiotic use in a university general pediatrics department using hospital pharmacy dispensing data*

Leonie Egle, Katharina Sauter, Svenja Ockfen, Manfred Haber, Sören Becker, Gudrun Wagenpfeil, Michael Zemplin, Sascha Meyer, Arne Simon
GMS Infectious Diseases, angenommen im Juli 2021.

15 DANKSAGUNG

Am Ende dieser Arbeit möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben und damit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Arne Simon, der als Projektleitung die Betreuung meiner Dissertation übernommen hat. Er hat mich hilfreich durch das Thema geführt und mich jederzeit mit Ideen, Tipps und Diskussionen unterstützt. Durch seine freundliche, hilfsbereite und kompetente Art hat er einen großen Anteil am erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich dem stellvertretenden Projektleiter Dr. Manfred Haber sowie den weiteren Kooperationspartnern dieses gemeinschaftlichen Projektes für Ihre Unterstützung und Beratung danken.

Ein besonderer Dank geht dabei an Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik des Universitätsklinikums Homburg für ihre hervorragende statistische Beratung.

Ebenso möchte ich Frau Michaela Köhler als Ansprechpartnerin von IQVIA herzlichst für Ihre Unterstützung danken.

Vielen Dank weiterhin an die zwei weiteren Doktorandinnen dieses Projektes Frau Svenja Ockfen und Katharina Sauter, die mir jederzeit bei Fragen oder Unklarheiten weiterhalfen.

Zu guter Letzt gilt mein Dank meiner Familie, die immer hinter mir stand, mich jederzeit tatkräftig unterstützte und mich in den vergangenen Monaten liebevoll begleitete.

16 LEBENSLAUF

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

17 ANHANG

17.1 Antibiotika nach ATC- und Untergruppen⁸

ATC-Code	Antibiotika	Untergruppen
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	
J01C	Betalaktam-Antibiotika, Penicilline	
<i>J01CA</i>	<i>Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum</i>	
J01CA04	Amoxicillin (o)	Aminopenicilline ohne BLI
J01CA01	Ampicillin (o)	Aminopenicilline ohne BLI
J01CA12	Piperacillin (p)	Acylaminopenicillin ohne BLI
<i>J01CE</i>	<i>Betalaktamase-sensible Penicilline</i>	
J01CE01	Benzylpenicillin (p)	Penicillin G und V
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin (o)	Penicillin G und V
<i>J01CF</i>	<i>Betalaktamase-resistente Penicilline</i>	
J01CF05	Flucloxacillin (p+o)	Isoxazolympenicilline
<i>J01CR</i>	<i>Kombinationen von Penicillinen mit Betalaktamase-Inhibitoren</i>	
J01CR01	Ampicillin-Sulbactam. (p)	Aminopenicilline mit BLI
J01CR04	Sultamicillin (o)	Aminopenicilline mit BLI
J01CR05	Piperacillin-Tazobactam (p)	Acylaminopenicillin mit BLI
J01D	Andere Betalaktam-Antibiotika	
<i>J01DB</i>	<i>Cephalosporine der 1. Generation</i>	
J01DB04	Cefazolin (p)	Cephalosporine Gruppe I
<i>J01DC</i>	<i>Cephalosporine der 2. Generation</i>	
J01DC04	Cefaclor (o)*	Cephalosporine Gruppe I
J01DC02	Cefuroxim (p+o)*	Cephalosporine Gruppe II
<i>J01DD</i>	<i>Cephalosporine der 3. Generation</i>	
J01DD01	Cefotaxim (p)*	Cephalosporine Gruppe III+IV
J01DD02	Ceftazidim (p)*	Cephalosporine Gruppe III+IV
J01DD04	Ceftriaxon (p)*	Cephalosporine Gruppe III+IV
J01DD08	Cefixim (o)	Cephalosporine Gruppe III+IV
J01DD13	Cefpodoxim (o)	Cephalosporine Gruppe III+IV
J01DD52	Ceftazidim-Avibactam (p)	Cephalosporine Gruppe V
<i>J01DE</i>	<i>Cephalosporine der 4. Generation</i>	
J01DE01	Cefepim (p)	Cephalosporine Gruppe III+IV
<i>J01DI</i>	<i>Andere Cephalosporine</i>	
J01DI54	Ceftolozan-Tazobactam (p)	Cephalosporine Gruppe V
J01DH	Carbapeneme	

⁸ In Datensatz von PREMAX® AVS von IQVIA aufgeführte Antibiotika

ATC-Code	Antibiotika	Untergruppen
J01DH02	Meropenem (p)	Carbapeneme
J01DH03	Ertapenem (p)	Carbapeneme
J01DH51	Imipenem und Cilastatin (p)	Carbapeneme
J01MA	Fluorchinolone	
J01MA02	Ciprofloxacin (p+o)	Fluorchinolone
J01MA12	Levofloxacin (p+o)	Fluorchinolone
J01MA14	Moxifloxacin (p+o)	Fluorchinolone
J01G	Aminoglykosid-Antibiotika	
J01GB01	Tobramycin (p)	Aminoglykoside
J01GB03	Gentamicin (p)	Aminoglykoside
J01GB06	Amikacin (p)	Aminoglykoside
J01XA	Glykopeptide	
J01XA01+A07AA09	Vancomycin (p+o)	Glykopeptide
J01XA02	Teicoplanin (p)	Glykopeptide
J01XX	Andere Antibiotika	
J01XX08	Linezolid (p+o)	
Sonstige⁹		
J01E	Sulfonamide und Trimethoprim	
J01EA01	Trimethoprim (p+o)	-
J01EE01	Sulfamethoxazol und Trimethoprim (p+o)	-
J01DF	Monobactame	
J01DF01	Aztreonam (p)	-
J01FA	Makrolide	
J01FA01	Erythromycin (p)	-
J01FA06	Roxithromycin (o)	-
J01FA09	Clarithromycin (p+o)	-
J01FA10	Azithromycin (p+o)	-
J01FF	Lincosamide	
J01FF01	Clindamycin (p+o)	-
J01AA	Tetracycline	
J01AA02	Doxycyclin (p+o)	-
J01XD/ P01AB	Imidazol-Derivate/Nitroimidazol-Derivat	
J01XD01 + P01AB01	Metronidazol (p+o+r)	-
J01XE	Nitrofurantoin-Derivate	
J01XE01	Nitrofurantoin (o)	-
J01XX	Andere Antibiotika	

⁹ Nicht in abteilungsbezogene Auswertung miteingeschlossen

ATC-Code	Antibiotika	Untergruppen
J01XX01	Fosfomycin (p+o)	-
J01XX09	Daptomycin (p)	-
J04A	Mittel zur Behandlung der Tuberkulose	-
J04AB02	Rifampicin (p+o)	-
A07AA	Intestinale Antibiotika	
A07AA11	Rifaximin (o)	-
A07AA12	Fidaxomicin (o)	-

Tabelle 15: Antibiotika nach ATC- und Untergruppen

p = parenteral; o = oral; r = rektal

*=Cephalosporine für den Vergleich mit RDD/100 Tage

Rote Markierung: aus Auswertung ausgeschlossen, da DDD Berechnung nach WHO nicht möglich (siehe Kapitel 8.2).

17.2 Unterschiede der DDD-Berechnung

ATC-Code	Antibiotikum	DDD der WHO ¹⁰	DDD der deutschen amtlichen Fassung ¹¹
J01CE02	Phenoxymethylpenicillin	-2g O	-2g O -Kinder DDD: 1,5 MIO Einheiten O
J01CA04	Amoxicillin (oral)	-1,5g O	-1,5g O -Kinder DDD 1g O
J01CF05	Flucloxacillin	-2g O+P	-3g O+P - Kinder DDD 1g O
J01DC04	Cefaclor	-1g O	-1g O -Kinder DDD 0,75g O
J01DD08	Cefixim	-0,4g O	-0,4g O -Kinder DDD 0,2g O
J01DD13	Cefpodoxim	-0,4g O	-0,4g O -Kinder DDD 0,2g O
J01EA01	Trimethoprim	-0,4g O+P	-0,4g O+P -Kinder 0,15g O
J01FA06	Roxithromycin	-0,3g O	-0,3g O -Kinder DDD 0,15g O
J01XE01	Nitrofurantoin	-0,2g O	-0,2g O -Kinder DDD 0,12g O
J04AB02	Rifampicin	-0,6g O +P	-0,6g O +P -Kinder 0,3g O
Aus der Auswertung ausgeschlossene Antibiotika			
J01EE01	Sulfamethoxazol + Trimethoprim	- Sulfamethoxazole 80 mg / Trimethoprim 16 mg: DDD = 20 UD (=20 ml) - Sulfamethoxazole 0.2 g /Trimethoprim 40mg: DDD = 8 UD (= 40ml) - Sulfamethoxazole 0.4 g /Trimethoprim 80 mg: DDD 4 UD (=4 tab)	-1,6 g Sulfamethoxazol + 0,32 g Trimethoprim - Kinder DDD 0,8 g Sulfamethoxazol + 0,16 g Trimethoprim
J01FA09	Clarithromycin	-0,5g O -1g P	-0,5g O -1g P -Kinder DDD 0,375 g O
J01FA01	Erythromycin	-1g O -2g O (erythromycin ethylsuccinate tablets) -1g P	-1g O -2g O (erythromycin ethylsuccinate tablets) -Kinder DDD 1g O (erythromycin ethylsuccinate tablets) -2g P

¹⁰ 120. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2020a) ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

¹¹ 40. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDo) (2019) Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen- Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019 (Berlin, Köln).

J01FA10	Azithromycin	-0,3g O -0,5g P	-0,3g O -0,5g P -Kinder DDD 0,25g O
J01FF01	Clindamycin	-1,2g O -1,8g P	-1,2g O -1,8g P -Kinder DDD 0,45g O

Tabelle 16: Antibiotika, bei welchen sich die DDD-Berechnungen der deutschen amtlichen Fassung von der der WHO unterscheiden

O = oral

P = parenteral

UD = Active ingredients per unit dose

17.3 RDDs nach Freiburger Leitlinie

Antibiotikagruppe	Antibiotika	DDD nach WHO ¹² (g)	RDD nach Freiburger Leitlinien ¹³ (g)
Cephalosporine der Gruppe I	Cefaclor p.o.	1	1,5
Cephalosporine der Gruppe II	Cefuroxim i.v.	3	4,5
Cephalosporine der Gruppe III und IV	Cefotaxim i.v.	4	6
	Ceftriaxon i.v.	2	2
	Ceftazidim i.v.	4	6
	Cefepim i.v.	2	6

Tabelle 17: DDD der WHO und RDD nach Freiburger Leitlinien für ausgewählte Cephalosporine*(siehe Kapitel 8.4)

17.4 Anzahl der Patiententage

Jahr	Intensivstation	Allgemeinpädiatrie	Kardiologie	Onkologie/Hämatologie	Summe
2014	4678	13016	3228	3722	24644
2015	4374	13258	3245	3291	24168
2016	4583	12409	3384	3306	23682
2017	4879	12343	3150	3517	23889
2018	4770	12017	2877	3280	22944

Tabelle 18: Anzahl der jährlichen Patiententage nach Abteilungen

¹² https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Stand 09.06.2020)

¹³ 23. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV (2009) Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 37:349-352, 62. Küppers A (2011) Die Eignung von Punkt-Prävalenz-Studien und der Dosisdefinitionen DDD und RDD zur Evaluation des Verbrauchs antimikrobieller Wirkstoffe am Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau, Dissertation, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.

17.5 Wertetabellen und deskriptive Statistiken

17.5.1 Gesamtverbrauch der Kinderklinik

Gesamtverbrauch der Kinderklinik													
ATC-Code	Antibiotikagruppe	Einheit	Jahr					Abw. 2018 zu 2014	Regressionskoeffizient b	Signifikanzwert p	95% - Konfidenzintervall für b		
			2014	2015	2016	2017	2018				UG	OB	
J01AA	Tetracycline	g/100 Tage	0,02	0,02	0,02	0,04	0,08	383%	0,022	0,100	-0,004	0,049	
		DDD/100	0,16	0,25	0,17	0,42	0,78	383%	0,220	0,100	-0,044	0,485	
J01CA	Penicilline mit erweiterten Wirkspektrum	g/100 Tage	0,70	1,45	3,90	3,22	4,01	475%	0,288	0,146	-0,101	0,677	
		DDD/100	0,35	0,52	1,12	0,90	1,54	337%	0,085	0,162	-0,034	0,205	
J01CE	Betalaktamase-sensible Penicilline	g/100 Tage	1,42	2,06	3,27	5,58	2,27	60%	0,406	0,387	-0,517	1,330	
		DDD/100	0,90	1,15	1,78	1,99	1,45	60%	0,151	0,301	-0,136	0,438	
J01CF	Betalaktamase-resistente Penicilline	g/100 Tage	1,50	2,36	2,64	2,53	1,68	12%	0,291	0,424	-0,431	1,012	
		DDD/100	0,75	1,18	1,32	1,27	0,84	12%	0,145	0,424	-0,215	0,506	
J01CR	Kombinationen von Penicillinen mit Betalaktamase-	g/100 Tage	33,45	28,05	40,31	48,26	46,81	40%	0,133	0,583	-2,289	4,057	
		DDD/100	3,61	3,42	4,58	5,35	5,40	50%	0,133	0,248	-0,094	0,360	
J01DB	Cephalosporine der 1. Generation	g/100 Tage	0,00	0,74	1,27	0,67	0,52	-	0,097	0,862	-1,043	1,238	
		DDD/100	0,00	0,25	0,42	0,22	0,17	-	0,033	0,861	-0,347	0,413	
J01DC	Cephalosporine der 2. Generation	g/100 Tage	16,07	14,11	16,89	13,46	13,21	-18%	-0,437	0,596	-2,073	1,199	
		DDD/100	8,16	7,37	7,48	6,55	6,36	-22%	-0,270	0,483	-1,035	0,494	
J01DD/J01DE/J01DI	Cephalosporine der 3.-5. Generation	g/100 Tage	12,18	9,49	14,32	12,62	11,13	-9%	-0,219	0,324	-0,654	0,217	
		DDD/100	3,21	2,66	3,94	3,37	3,10	-3%	-0,049	0,393	-0,163	0,064	
J01DF	Monobactame	g/100 Tage	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	
		DDD/100	0,00	0,12	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	
J01DH	Carbapeneme	g/100 Tage	5,62	7,77	6,73	6,89	5,97	6%	0,014	0,969	-0,718	0,747	
		DDD/100	1,92	2,68	2,27	2,32	2,01	5%	-0,003	0,979	-0,246	0,239	
J01EA	Trimethoprim und Derivate	g/100 Tage	0,01	0,00	0,04	0,02	0,01	-46%	-0,002	0,739	-0,140	0,010	
		DDD/100	0,03	0,01	0,09	0,04	0,02	-46%	-0,005	0,740	-0,036	0,026	
J01FA	Makrolide	g/100 Tage	0,02	0,00	0,01	0,00	0,03	43%	0,004	0,780	-0,025	0,032	
		DDD/100	0,06	0,00	0,04	0,00	0,09	43%	0,012	0,780	-0,083	0,107	
J01G	Aminoglykoside	g/100 Tage	0,67	0,49	0,66	0,69	0,72	6%	0,013	0,584	-0,034	0,061	
		DDD/100	2,68	2,13	2,65	2,86	2,77	3%	0,045	0,643	-0,145	0,234	
J01MA	Fluorchinolone	g/100 Tage	1,72	2,02	1,33	1,76	1,71	-1%	-0,034	0,802	-0,305	0,236	
		DDD/100	1,98	2,35	1,48	2,08	1,98	0%	-0,060	0,701	-0,366	0,247	
J01XA	Glykopeptide	g/100 Tage	1,02	1,26	2,14	2,88	1,64	61%	0,125	0,177	-0,057	3,080	
		DDD/100	1,59	1,79	2,03	3,06	1,72	8%	0,070	0,494	-0,133	0,274	
J01XD/P01AB	Imidazol-/Nitroimidazol-Derivate	g/100 Tage	1,19	2,09	1,54	1,00	1,18	0%	-0,015	0,875	-0,203	0,173	
		DDD/100	0,78	1,36	0,99	0,65	0,78	0%	-0,009	0,885	-0,132	0,114	
J01XE	Nitrofurant-Derivate	g/100 Tage	0,04	0,00	0,00	0,03	0,00	-89%	0,016	0,691	-0,100	0,068	
		DDD/100	0,20	0,02	0,00	0,14	0,02	-89%	-0,800	-0,406	-0,501	0,341	
J01XX	Andere Antibiotika	g/100 Tage	3,91	5,31	2,83	4,21	3,01	-23%	-0,447	0,350	-1,390	0,497	
		DDD/100	0,62	0,93	0,60	0,83	0,59	-4%	-0,049	0,465	-0,181	0,083	
J04AB	Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose	g/100 Tage	0,01	0,29	0,08	0,58	0,23	2270%	-0,048	0,707	-0,306	0,210	
		DDD/100	0,02	0,48	0,13	0,96	0,38	2270%	-0,080	0,707	-0,510	0,349	
A07AA	Intestinale Antibiotika	g/100 Tage	0,02	0,00	0,00	0,14	0,03	93%	0,028	0,859	-0,305	0,361	
		DDD/100	0,04	0,00	0,00	0,23	0,05	29%	0,018	0,947	-0,542	0,577	
	Antibiotika nach deutscher Fassung berechnet*	g/100 Tage	8,54	7,74	9,71	8,63	8,7753	3%	-0,008	0,962	-0,351	0,335	
		DDD/100	8,52	6,93	7,89	7,48	7,4569	-12%	-0,111	0,381	-0,359	0,138	
	Gesamtverbrauch (1)	g/100 Tage	79,57	77,56	97,97	104,57	94,24	18%	0,038	0,865	-0,402	0,478	
		DDD/100	27,07	28,66	31,09	33,25	30,07	11%	0,004	0,918	0,079	0,086	
	Gesamtverbrauch (2)	g/100 Tage	88,12	85,30	107,68	113,20	103,01	17%	0,039	0,836	-0,333	0,412	
		DDD/100	35,58	35,59	38,98	40,73	37,53	5%	-0,017	0,669	-0,097	0,063	

Tabelle 19: Gesamtverbrauch der Kinderklinik

*=Azithromycin, Clarithromycin, Clindamycin, Erythromycin, Sulfamethoxazol+Trimethoprim

1 = Antibiotika, bei welchen DDD-Berechnung nach WHO möglich war.

2 = wie (1) inklusive Antibiotika, bei welchen DDD-Berechnung nach WHO nicht möglich war

Abhängige Variable: DDD/100 Tage	Regressions- koeffizient b	Signifikanz- wert p	95%-Konfidenzintervall für b	
Intensivstation	0,570	0,001	0,241	0,900
Kardiologie	0,704	0,000	0,385	1,002
Hämatologie und Onkologie	1,035	0,000	0,737	1,333
Abhängige Variable: g/100 Tage	Regressions- koeffizient b	Signifikanz- wert p	95%-Konfidenzintervall für b	
Intensivstation	2,404	0,008	0,632	4,176
Kardiologie	1,637	0,061	-0,078	3,352
Hämatologie und Onkologie	4,996	0,000	3,396	6,597

Tabelle 20: Ergebnisse der linearen Regression mit der Einflussvariable "Kostenstelle" in Bezug auf die Referenzkostenstelle Allgemeinpädiatrie

17.5.2 Abteilungsbezogener Antibiotikaverbrauch

17.5.2.1 Intensivstation

Antibiotikaverbrauch der Abteilung Intensivstation (KK01)												
Gruppe	Einheit	Jahr					Abw. 2018 zu 2014	Regressionskoeffizient b	Signifikanzwert p	95%-Konfidenzintervall für b		Median*
		2014	2015	2016	2017	2018				UG	OG	
Penicillin G+V	g/100 Tage	0,13	0,55	0,00	4,05	0,49	286%	0,422	0,492	-0,859	1,703	0,49
	DDD/100 Tage	0,04	0,15	0,00	1,12	0,25	595%	0,142	0,409	-0,216	0,501	0,15
Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,72	0,63	-	-	-	-	-	0,00
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,12	0,11	-	-	-	-	-	0,00
Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	17,46	19,66	20,49	21,32	20,17	15%	-0,885	0,469	-3,378	1,608	20,17
	DDD/100 Tage	2,90	3,26	3,40	3,59	3,35	15%	-0,143	0,476	-0,551	0,265	3,35
Isoxazolylpenicilline	g/100 Tage	0,00	0,23	1,53	0,82	0,63	-	0,070	0,816	-0,565	0,706	0,63
	DDD/100 Tage	0,00	0,11	0,76	0,41	0,31	-	0,035	0,816	-0,283	0,353	0,31
Acylaminopenicilline ohne	g/100 Tage	0,00	0,46	2,62	5,74	2,52	-	0,932	0,297	-0,913	-2,777	2,52
	DDD/100 Tage	0,00	0,03	0,19	0,41	0,18	-	0,067	0,297	-0,065	0,199	0,18
Acylaminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	6,84	0,00	12,66	25,42	40,67	495%	8,502	0,008	2,640	14,364	12,66
	DDD/100 Tage	0,49	0,00	0,90	1,82	2,91	495%	0,608	0,008	0,189	1,027	0,90
Gesamtverbrauch Penicilline	g/100 Tage	24,43	20,89	37,29	58,06	65,11	166%	-	-	-	-	37,29
	DDD/100 Tage	3,42	3,56	5,26	7,47	7,10	107%	-	-	-	-	5,26
Cephalosporine I	g/100 Tage	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	-100%	-	-	-	-	0,00
	DDD/100 Tage	0,11	0,00	0,00	0,00	0,00	-100%	-	-	-	-	0,00
Cephalosporine II	g/100 Tage	14,40	8,48	13,20	14,83	17,59	22%	1,296	0,092	-0,234	2,826	14,40
	DDD/100 Tage	5,01	3,15	4,49	5,49	6,05	21%	0,460	0,084	-0,068	0,988	5,01
Cephalosporine III+IV	g/100 Tage	14,75	12,80	14,18	6,35	6,39	-57%	-0,769	0,300	-2,249	0,711	12,80
	DDD/100 Tage	3,79	3,26	3,55	1,69	1,60	-58%	-0,199	0,280	-0,565	0,168	3,26
Cephalosporine V	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	1,26	-	-	-	-	-	0,00
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,21	-	-	-	-	-	0,00
Gesamtverbrauch Cephalosporine	g/100 Tage	29,25	21,28	27,38	21,18	25,25	-14%	-	-	-	-	25,25
	DDD/100 Tage	8,91	6,41	8,03	7,18	7,86	-12%	-	-	-	-	7,86
Cephalosporine*	DDD/100 Tage	8,912	6,406	8,034	7,177	7,652	-14%	-	-	-	-	7,65
	RDD/100 Tage	5,87	4,09	5,30	4,49	4,98	-15%	-	-	-	-	4,98
Carbapeneme	g/100 Tage	11,22	12,46	10,80	11,48	11,31	1%	-0,072	0,915	-1,435	1,290	11,31
	DDD/100 Tage	3,85	4,27	3,60	3,85	3,79	-2%	-0,380	0,864	-0,487	0,411	3,85
Aminoglykoside	g/100 Tage	0,52	0,31	0,49	0,36	0,38	-26%	-0,015	0,614	-0,074	0,044	0,38
	DDD/100 Tage	1,98	1,30	2,06	1,33	1,59	-19%	-0,052	0,674	-0,302	0,198	1,59
Fluorchinolone	g/100 Tage	2,98	2,47	2,42	1,46	2,18	-27%	-0,088	0,762	-0,675	0,499	2,42
	DDD/100 Tage	3,14	2,62	2,48	1,74	2,46	-22%	-0,056	0,852	-0,664	0,553	2,48
Glykopeptide	g/100 Tage	2,47	2,34	4,03	2,61	3,67	49%	0,104	0,540	-0,237	0,446	2,61
	DDD/100 Tage	3,39	3,46	3,95	3,10	3,73	10%	-0,006	0,965	-0,284	0,272	3,46
Linezolid	g/100 Tage	0,28	0,81	0,22	0,00	0,25	-11%	-0,057	0,709	-0,379	0,265	0,25
	DDD/100 Tage	0,24	0,67	0,19	0,00	0,21	-11%	-0,048	0,709	-0,316	0,221	0,21
Sonstige	g/100 Tage	1,39	0,69	1,96	3,91	1,93	39%	0,133	0,351	-0,152	0,418	1,93
	DDD/100 Tage	1,74	0,45	1,31	1,43	1,54	-12%	0,007	0,928	-0,150	0,164	1,43
kumulativer Gesamtverbrauch	g/100 Tage	72,54	61,26	84,60	99,05	110,07	52%	0,458	0,124	-0,127	1,043	84,60
	DDD/100 Tage	26,68	22,75	26,88	26,10	28,29	6%	-0,014	0,829	-0,138	0,111	26,68

Tabelle 21: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Intensivstation

* = Median der Jahres-Verbrauchsichten

Intensivstation: Relativer Anteil Cefuroxim						
Antibiotika	Gesamtverbrauch (g/100 Tage)	Jahr				
		2014	2015	2016	2017	2018
Cephalosporine I-V	499,47	119,08	84,22	109,33	84,39	102,46
Cefuroxim	276,67	58,50	34,12	52,92	59,30	71,84
Rel. Anteil Cefuroxim an Cephalosporinen I-V	55%	49%	41%	48%	70%	70%
Intensivstation: Relativer Anteil Meropenem						
Carbapeneme	231,34	46,44	50,09	43,17	46,11	45,54
Meropenem	225,15	43,74	47,44	43,17	45,67	45,14
Rel. Anteil Meropenem an Carbapenemen	97%	94%	95%	100%	99%	99%

Tabelle 22: Intensivstation; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem

17.5.2 Allgemeinpädiatrie

Antibiotikaverbrauch der Abteilung Allgemeinpädiatrie (KK02+04+07)												
Gruppe	Einheit	Jahr					Abw. 2018 zu 2014	Regressionskoeffizient b	Signifikanzwert p	95%-Konfidenzintervall für b		Median*
		2014	2015	2016	2017	2018				UG	OG	
Penicillin G+V	g/100 Tage	0,56	0,83	1,18	0,72	1,41	153%	0,077	0,127	-0,023	0,178	0,83
	DDD/100 Tage	0,26	0,26	0,48	0,31	0,53	104%	0,028	0,189	-0,014	0,70	0,31
Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,71	1,58	1,92	2,31	4,78	577%	0,448	0,000	0,231	0,665	1,92
	DDD/100 Tage	0,39	0,51	1,01	0,97	2,07	424%	0,191	0,010	0,048	0,333	0,97
Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	5,45	5,52	10,01	9,88	11,48	110%	0,820	0,051	-0,004	1,645	9,88
	DDD/100 Tage	1,41	1,45	1,98	2,21	2,71	93%	0,167	0,002	0,064	0,269	1,98
Isoxazolylpenicilline	g/100 Tage	2,27	2,94	2,05	2,43	1,41	-38%	-0,208	0,577	-0,976	0,560	2,27
	DDD/100 Tage	1,13	1,47	1,03	1,22	0,71	-38%	-0,104	0,577	-0,488	0,280	1,13
Acylaminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,15	0,30	0,40	0,57	0,08	-46%	0,016	0,871	-0,188	0,220	0,30
	DDD/100 Tage	0,01	0,02	0,03	0,04	0,01	-46%	0,001	0,872	-0,013	0,016	0,02
Acylaminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	7,07	8,90	13,70	17,66	24,13	241%	4,310	0,000	2,339	6,171	13,70
	DDD/100 Tage	0,51	0,64	0,98	1,26	1,73	241%	0,308	0,000	0,175	0,441	0,98
Gesamtverbrauch Penicilline	g/100 Tage	16,21	20,07	29,27	33,56	43,30	167%	-	-	-	-	29,27
	DDD/100 Tage	3,71	4,35	5,51	6,00	7,74	109%	-	-	-	-	5,51
Cephalosporine I	g/100 Tage	0,48	1,00	2,76	1,44	0,77	60%	0,085	0,570	-0,217	0,387	1,00
	DDD/100 Tage	0,48	0,80	1,47	0,68	0,77	60%	0,040	0,619	-0,122	0,202	0,77
Cephalosporine II	g/100 Tage	12,55	9,32	13,22	8,95	8,38	-33%	-0,871	0,089	-1,890	0,147	9,32
	DDD/100 Tage	7,24	5,70	6,41	4,57	4,77	-34%	-0,604	0,013	-1,068	-0,141	5,70
Cephalosporine III+IV	g/100 Tage	14,72	11,80	14,98	17,35	15,89	8%	0,088	0,811	-0,640	0,815	14,98
	DDD/100 Tage	3,91	3,02	3,98	4,36	4,31	10%	0,025	0,778	-0,153	0,204	3,98
Cephalosporine V	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,42	-	-	-	-	-	0,00
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,14	-	-	-	-	-	0,00
Gesamtverbrauch Cephalosporine	g/100 Tage	27,76	22,12	30,96	27,74	25,46	-8%	-	-	-	-	27,74
	DDD/100 Tage	11,64	9,51	11,86	9,61	9,99	-14%	-	-	-	-	9,99
Cephalosporine*	DDD/100 Tage	11,61	9,336	11,14	9,186	9,753	-16%	-	-	-	-	9,75
	RDD/100	5,84	4,50	6,19	5,08	5,35	-8%	-	-	-	-	5,35
Carbapeneme	g/100 Tage	2,07	5,02	4,75	2,96	2,83	36%	-0,019	0,934	-0,492	0,454	2,96
	DDD/100 Tage	0,72	1,70	1,61	1,00	0,95	33%	-0,009	0,906	-0,165	0,147	1,00
Aminoglykoside	g/100 Tage	0,93	0,61	0,72	1,05	0,94	1%	0,044	0,400	-0,061	1,49	0,93
	DDD/100 Tage	3,77	2,72	2,88	4,41	3,62	-4%	0,158	0,452	-0,263	0,580	3,62
Fluorchinolone	g/100 Tage	1,00	0,90	0,50	0,85	0,83	-17%	-0,064	0,295	-0,188	0,059	0,85
	DDD/100 Tage	1,05	0,98	0,52	0,96	1,06	0%	-0,053	0,427	-0,186	0,081	0,98
Glykopeptide	g/100 Tage	0,36	0,85	1,61	2,59	0,76	108%	0,070	0,582	-0,186	0,326	0,85
	DDD/100 Tage	0,91	0,99	1,54	1,89	0,68	-25%	-0,060	0,442	-0,217	0,097	0,99
Linezolid	g/100 Tage	0,00	0,20	0,51	0,22	0,20	-	-0,025	0,841	-0,292	0,241	0,20
	DDD/100 Tage	0,00	0,17	0,42	0,18	0,17	-	-0,021	0,841	-0,243	0,201	0,17
Sonstige	g/100 Tage	7,01	5,36	5,37	6,24	5,69	-19%	-0,026	0,858	-0,316	0,264	5,69
	DDD/100 Tage	2,08	2,90	2,01	3,46	2,76	33%	0,029	0,471	-0,051	0,109	2,76
kumulativer Gesamtverbrauch	g/100 Tage	55,35	55,13	73,70	75,21	80,01	45%	0,169	0,154	-0,064	0,402	73,70
	DDD/100 Tage	23,88	23,32	26,36	27,52	26,97	13%	0,012	0,743	-0,062	0,087	26,36

Tabelle 23: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Allgemeinpädiatrie

* = Median der Jahres-Verbrauchsichten

Allgemeinpädiatrie: Relativer Anteil Cefuroxim						
Antibiotika	Gesamtverbrauch	Jahr				
		2014	2015	2016	2017	2018
Cephalosporine I-V	134,04	27,76	22,12	30,96	27,74	25,46
Cefuroxim	52,43	12,55	9,32	13,22	8,95	8,38
Rel. Anteil Cefuroxim an Cephalosporinen I-V	39%	45%	42%	43%	32%	33%
Allgemeinpädiatrie: Relativer Anteil Meropenem						
Carbapeneme	247,73	27,21	69,48	65,42	44,92	40,70
Meropenem	239,42	25,17	66,93	63,07	44,28	39,97
Rel. Anteil Meropenem an Carbapenemen	97%	93%	96%	96%	99%	98%

Tabelle 24: Allgemeinpädiatrie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem

17.5.2.3 Kardiologie

Antibiotikaverbrauch der Abteilung Kardiologie (KK03)												
Gruppe	Einheit	Jahr					Abw. 2018 zu 2014	Regressionskoeffizient b	Signifikanzwert p	95%-Konfidenzintervall für b		Median*
		2014	2015	2016	2017	2018				UG	OG	
Penicillin G+V	g/100 Tage	1,68	2,52	1,91	26,04	3,41	103%	2,371	0,393	-3,210	7,951	2,52
	DDD/100 Tage	0,84	1,06	0,92	7,32	1,70	103%	0,704	0,360	-0,844	2,252	1,06
Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	1,24	2,16	2,22	3,17	3,82	209%	0,091	0,804	-0,650	0,831	2,22
	DDD/100 Tage	0,83	1,44	1,48	2,04	2,11	156%	0,004	0,987	-0,488	0,496	1,48
Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	4,37	5,38	9,81	7,19	9,21	111%	0,608	0,195	-0,326	1,544	7,19
	DDD/100 Tage	1,04	1,78	2,22	1,47	2,49	140%	0,140	0,096	-0,260	0,305	1,78
Isoxazolylpenicilline	g/100 Tage	2,17	3,70	0,44	3,65	0,00	-100%	-0,007	0,992	-1,418	1,404	2,17
	DDD/100 Tage	1,08	1,85	0,22	1,83	0,00	-100%	-0,003	0,992	-0,709	0,702	1,08
Acylaminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,31	0,00	1,18	0,00	0,00	-100%	0,470	0,360	-0,692	1,632	0,00
	DDD/100 Tage	0,02	0,00	0,08	0,00	0,00	-100%	0,034	0,360	-0,049	0,116	0,00
Acylaminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	8,67	0,62	27,78	8,89	8,34	-4%	0,775	0,762	-4,512	6,062	8,67
	DDD/100 Tage	0,62	0,04	1,99	0,64	0,60	-4%	0,055	0,762	-0,323	0,433	0,62
Gesamtverbrauch Penicilline	g/100 Tage	18,44	14,37	43,34	48,94	24,78	34%	-	-	-	-	24,78
	DDD/100 Tage	4,43	6,17	6,91	13,29	6,91	56%	-	-	-	-	6,91
Cephalosporine I	g/100 Tage	1,24	5,01	1,92	0,95	2,35	89%	0,007	0,986	-0,790	0,804	1,92
	DDD/100 Tage	1,24	2,13	0,74	0,95	2,35	89%	0,212	0,283	-0,186	0,609	1,24
Cephalosporine II	g/100 Tage	30,86	40,26	33,51	20,25	24,97	-19%	-3,177	0,082	-6,803	0,449	30,86
	DDD/100 Tage	15,37	18,76	14,07	10,08	12,29	-20%	-1,467	0,034	-2,809	-0,124	14,07
Cephalosporine III+IV	g/100 Tage	2,48	2,00	15,84	3,02	2,43	-2%	0,049	0,951	-1,539	1,636	2,48
	DDD/100 Tage	0,62	0,50	4,30	0,75	0,61	-2%	0,012	0,952	-0,394	0,418	0,62
Cephalosporine V	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
Gesamtverbrauch Cephalosporine	g/100 Tage	34,57	47,27	51,27	24,22	29,75	-14%	-	-	-	-	34,57
	DDD/100 Tage	17,23	21,39	19,11	11,79	15,25	-12%	-	-	-	-	17,23
Cephalosporine*	DDD/100 Tage	17,23	19,95	18,52	11,79	15,25	-12%	-	-	-	-	17,23
	RDD/100 Tage	8,10	9,74	10,64	5,64	7,52	-7%	-	-	-	-	8,10
Carbapeneme	g/100 Tage	4,65	3,24	5,76	0,48	3,48	-25%	-0,183	0,754	-1,376	1,010	3,48
	DDD/100 Tage	1,55	1,13	1,92	0,16	1,16	-25%	-0,064	0,739	-0,460	0,332	1,16
Aminoglykoside	g/100 Tage	0,16	0,22	0,81	0,05	0,86	423%	0,047	0,587	-0,127	0,221	0,22
	DDD/100 Tage	0,68	0,92	3,36	0,21	3,09	352%	0,133	0,684	-0,533	0,800	0,92
Fluorchinolone	g/100 Tage	0,50	0,77	1,21	0,95	2,01	305%	0,325	0,150	-0,129	0,789	0,95
	DDD/100 Tage	0,50	0,77	1,33	0,95	2,08	319%	0,339	0,149	-0,133	0,811	0,95
Glykopeptide	g/100 Tage	0,76	0,39	1,85	3,52	1,62	113%	0,260	0,339	-0,284	0,805	1,62
	DDD/100 Tage	0,63	0,35	1,07	2,14	0,91	45%	0,112	0,381	-0,144	0,368	0,91
Linezolid	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
Sonstige	g/100 Tage	1,29	20,42	2,01	1,46	1,43	11%	-0,454	0,415	-1,559	0,651	1,46
	DDD/100 Tage	1,46	6,52	1,27	1,37	1,96	34%	-0,080	0,532	-0,333	0,173	1,46
kumulativer Gesamtverbrauch	g/100 Tage	60,36	86,68	106,25	79,63	63,92	6%	0,056	0,876	-0,646	0,758	79,63
	DDD/100 Tage	26,47	37,25	34,98	29,92	31,35	18%	0,035	0,785	-0,217	0,286	31,35

Tabelle 25: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Kardiologie

* = Median der Jahres-Verbrauchsdaten

Kardiologie: Relativer Anteil Cefuroxim						
Antibiotika	Gesamtverbrauch	Jahr				
		2014	2015	2016	2017	2018
Cephalosporine I-V	753,97	137,86	192,29	206,09	97,26	120,48
Cefuroxim	604,78	123,02	164,19	135,51	80,99	101,08
Rel. Anteil Cefuroxim an Cephalosporinen I-V	80%	89%	85%	66%	83%	84%
Kardiologie: Relativer Anteil Meropenem						
Carbapeneme	70,61	18,14	13,08	23,60	1,92	13,88
Meropenem	69,39	18,14	11,85	23,60	1,92	13,88
Rel. Anteil Meropenem an Carbapenemen	98%	100%	91%	100%	100%	100%

Tabelle 26: Kardiologie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem

17.5.2.4 Hämatologie und Onkologie

Antibiotikaverbrauch der Abteilung Hämatologie und Onkologie (KK05)												
Gruppe	Einheit	Jahr					Abw. 2018 zu 2014	Regressionskoeffizient b	Signifikanzwert p	95%-Konfidenzintervall für b		Median*
		2014	2015	2016	2017	2018				UG	OG	
Penicillin G+V	g/100 Tage	3,10	4,66	12,46	4,07	1,40	-55%	-0,327	0,721	-2,179	1,524	4,07
	DDD/100 Tage	1,55	2,17	5,38	2,00	0,70	-55%	-0,153	0,730	-1,047	0,742	2,00
Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,27	0,30	12,10	0,00	2,29	751%	0,098	0,919	-1,874	2,069	0,30
	DDD/100 Tage	0,18	0,20	2,24	0,00	0,91	410%	0,050	0,762	-0,286	0,385	0,20
Aminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	4,16	5,26	8,24	10,36	10,79	159%	0,921	0,004	0,307	1,535	8,24
	DDD/100 Tage	2,10	2,70	3,75	4,67	3,85	83%	0,278	0,140	-0,095	0,652	3,75
Isoxazolylpenicilline	g/100 Tage	0,13	1,52	8,62	4,26	5,64	4099%	1,412	0,188	-0,754	3,579	4,26
	DDD/100 Tage	0,07	0,76	4,31	2,13	2,82	4099%	0,706	0,188	-0,377	1,790	2,13
Acylaminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
Acylaminopenicilline mit Betalaktamaseinhibitor	g/100 Tage	131,65	110,60	107,08	141,60	82,32	-37%	-6,722	0,229	-18,066	4,621	110,60
	DDD/100 Tage	9,41	7,91	7,66	10,12	5,89	-37%	-0,481	0,229	-1,292	0,330	7,91
Gesamtverbrauch Penicilline	g/100 Tage	139,32	122,34	148,50	160,30	102,43	-26%	-	-	-	-	139,32
	DDD/100 Tage	13,31	13,73	23,35	18,93	14,17	6%	-	-	-	-	14,17
Cephalosporine I	g/100 Tage	0,00	0,46	1,36	1,00	4,42	-	0,488	0,238	-0,347	1,323	1,00
	DDD/100 Tage	0,00	0,46	1,36	0,62	1,98	-	0,059	0,775	-0,363	0,480	0,62
Cephalosporine II	g/100 Tage	17,50	15,09	18,74	21,30	14,21	-19%	0,097	0,928	-2,132	2,326	17,50
	DDD/100 Tage	8,92	8,52	8,86	11,79	7,45	-16%	0,108	0,871	-1,267	1,483	8,86
Cephalosporine III+IV	g/100 Tage	8,50	3,21	10,44	9,33	3,62	-57%	-0,078	0,784	-0,639	0,484	8,50
	DDD/100 Tage	2,26	2,54	3,95	3,87	2,00	-11%	0,025	0,796	-0,164	0,213	2,54
Cephalosporine V	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	3,98	1,22	-	-	-	-	-	0,00
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,66	0,20	-	-	-	-	-	0,00
Gesamtverbrauch Cephalosporine	g/100 Tage	26,00	18,75	30,54	35,59	23,47	-10%	-	-	-	-	26,00
	DDD/100 Tage	11,18	11,52	14,17	16,94	11,64	4%	-	-	-	-	11,64
Cephalosporine*	DDD/100 Tage	11,15	10,11	13,02	15,16	9,168	-18%	-	-	-	-	11,15
	RDD/100	5,45	4,73	7,14	7,46	4,40	-19%	-	-	-	-	5,45
Carbapeneme	g/100 Tage	11,82	17,14	9,50	20,05	11,89	1%	0,155	0,875	-1,829	2,140	11,89
	DDD/100 Tage	4,03	6,00	3,25	6,78	4,06	1%	0,041	0,900	-0,611	0,693	4,06
Aminoglykoside	g/100 Tage	0,40	0,48	0,54	0,46	0,26	-36%	-0,015	0,570	-0,067	0,038	0,46
	DDD/100 Tage	1,47	2,01	1,89	1,93	1,08	-26%	-0,036	0,736	-0,253	0,180	1,89
Fluorchinolone	g/100 Tage	3,73	7,18	3,06	6,11	3,98	7%	-0,035	0,916	-0,716	0,645	3,98
	DDD/100 Tage	5,02	9,11	3,87	7,49	4,57	-9%	-0,150	0,699	-0,927	0,627	5,02
Glykopeptide	g/100 Tage	1,72	2,35	1,78	3,67	1,97	15%	0,103	0,452	-0,171	0,376	1,97
	DDD/100 Tage	2,53	4,19	2,22	7,93	3,28	30%	0,267	0,402	-0,371	0,905	3,28
Linezolid	g/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
	DDD/100 Tage	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-	-	-	-	-	-
Sonstige	g/100 Tage	6,78	12,37	5,20	11,41	5,93	-13%	-0,441	0,231	-1,168	0,286	6,78
	DDD/100 Tage	1,69	2,97	1,94	6,24	4,06	141%	0,046	0,658	-0,159	0,251	2,97
kumulativer Gesamtverbrauch	g/100 Tage	189,79	180,62	199,12	237,60	149,93	-21%	-0,588	0,418	-2,015	0,839	189,79
	DDD/100 Tage	39,22	49,53	50,69	66,23	42,87	9%	-0,033	0,726	-0,220	0,154	49,53

Tabelle 27: Antibiotikaverbrauch der Abteilung Hämatologie und Onkologie

* = Median der Jahres-Verbrauchsichten

Hämatologie und Onkologie: Relativer Anteil Cefuroxim							
Antibiotika	Gesamtverbrauch	Jahr					
		2014	2015	2016	2017	2018	
Cephalosporine I-V	134,36	26,00	18,75	30,54	35,59	23,47	
Cefuroxim	86,83	17,50	15,09	18,74	21,30	14,21	
Rel. Anteil Cefuroxim an Cephalosporinen I-V	65%	67%	80%	61%	60%	61%	
Hämatologie und Onkologie: Relativer Anteil Meropenem							
Carbapeneme	281,26	46,56	69,82	36,83	80,71	47,34	
Meropenem	277,16	45,91	68,04	36,36	80,09	46,76	
Rel. Anteil Meropenem an Carbapenemen	99%	99%	97%	99%	99%	99%	

Tabelle 28: Hämatologie und Onkologie; relativer Anteil Cefuroxim und Meropenem

17.5.3 Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

Intensivstation					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
DDD/100 Tage	8,91	6,41	8,03	7,18	7,65
RDD/100 Tage	5,87	4,09	5,30	4,49	4,98
Quotient DDD/100 Tage geteilt durch RDD/100 Tage	1,52	1,56	1,52	1,60	1,54
Prozentuale Abweichung	-34%	-36%	-34%	-37%	-35%
Korrelation nach Pearson	0,995 (p < 0,01)				
Allgemeinpädiatrie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
DDD/100 Tage	11,61	9,34	11,14	9,19	9,75
RDD/100 Tage	5,84	4,50	6,19	5,08	5,35
Quotient DDD/100 Tage geteilt durch RDD/100 Tage	1,99	2,08	1,80	1,81	1,82
Prozentuale Abweichung	-50%	-52%	-44%	-45%	-45%
Korrelation nach Pearson	0,842 (p > 0,05)				
Kardiologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
DDD/100 Tage	17,23	19,95	18,52	11,79	15,25
RDD/100 Tage	8,10	9,74	10,64	5,64	7,52
Quotient DDD/100 Tage geteilt durch RDD/100 Tage	2,13	2,05	1,74	2,09	2,03
Prozentuale Abweichung	-53%	-51%	-43%	-52%	-51%
Korrelation nach Pearson	0,930 (p < 0,05)				
Hämatologie und Onkologie					
Jahr	2014	2015	2016	2017	2018
DDD/100 Tage	11,15	10,11	13,02	15,16	9,17
RDD/100 Tage	5,45	4,73	7,14	7,46	4,40
Quotient DDD/100 Tage geteilt durch RDD/100 Tage	2,05	2,14	1,82	2,03	2,08
Prozentuale Abweichung	-51%	-53%	-45%	-51%	-52%
Korrelation nach Pearson	0,969 (p < 0,01)				

Tabelle 29: Cephalosporine* in DDD/100 Tage und RDD/100 Tage

17.5.4 Vergleich der Abteilungen

Antibiotikaverbrauch nach Abteilungen									
Gruppe	Abteilung	Verbrauch in g/100 Tage					Abw. 2018 zu 2014	kumulativer Verbrauch	Median*
		2014	2015	2016	2017	2018			
Gesamtverbrauch Penicilline	Intensivstation	24,43	20,89	37,29	58,06	65,11	3729%	205,8	37,29
	Allgemeinpädiatrie	16,21	20,07	29,27	33,56	43,30	2927%	142,4	29,27
	Kardiologie	18,44	14,37	43,34	48,94	24,78	2478%	149,9	24,78
	Onkologie u.	139,32	122,34	148,50	160,30	102,43	13932%	672,9	139,32
Penicillin G und V	Intensivstation	0,13	0,55	0,00	4,05	0,49	286%	5,2	0,49
	Allgemeinpädiatrie	0,56	0,83	1,18	0,72	1,41	153%	4,7	0,83
	Kardiologie	1,68	2,52	1,91	26,04	3,41	103%	35,6	2,52
	Onkologie u.	3,10	4,66	12,46	4,07	1,40	-55%	25,7	4,07
Aminopenicilline mit BLI	Intensivstation	17,46	19,66	20,49	21,32	20,17	15%	99,1	20,17
	Allgemeinpädiatrie	5,45	5,52	10,01	9,88	11,48	110%	42,3	9,88
	Kardiologie	4,37	5,38	9,81	7,19	9,21	111%	36,0	7,19
	Onkologie u.	4,16	5,26	8,24	10,36	10,79	159%	38,8	8,24
Gesamtverbrauch Aminopenicilline	Intensivstation	17,46	19,66	20,49	22,03	20,80	19%	100,4	20,49
	Allgemeinpädiatrie	6,16	7,11	11,93	12,19	16,26	164%	53,6	11,93
	Kardiologie	5,61	7,53	12,03	10,37	13,03	132%	48,6	10,37
	Onkologie u.	4,43	5,56	20,34	10,36	13,08	195%	53,8	10,36
Piperacillin	Intensivstation	0,00	0,46	2,62	5,74	2,52	252%	11,3	2,52
	Allgemeinpädiatrie	0,15	0,30	0,40	0,57	0,08	30%	1,5	0,30
	Kardiologie	0,31	0,00	1,18	0,00	0,00	0%	1,5	0,00
	Onkologie u.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0%	0,0	0,00
Piperacilin-Tazobactam	Intensivstation	6,84	0,00	12,66	25,42	40,67	495%	85,6	12,66
	Allgemeinpädiatrie	7,07	8,90	13,70	17,66	24,13	241%	71,5	13,70
	Kardiologie	8,67	0,62	27,78	8,89	8,34	-4%	54,3	8,67
	Onkologie u.	131,65	110,60	107,08	141,60	82,32	-37%	573,2	110,60
Carbapeneme	Intensivstation	11,22	12,46	10,80	11,48	12,57	12%	58,5	11,48
	Allgemeinpädiatrie	2,07	5,02	4,75	2,96	2,83	36%	17,6	2,96
	Kardiologie	4,65	3,24	5,76	0,48	3,48	-25%	17,6	3,48
	Onkologie u.	11,82	17,14	9,50	20,05	11,89	1%	70,4	11,89
Meropenem	Intensivstation	10,58	11,77	10,80	11,38	11,21	6%	55,7	11,21
	Allgemeinpädiatrie	1,92	4,83	4,59	2,88	2,79	45%	17,0	2,88
	Kardiologie	4,65	2,93	5,76	0,48	3,48	-25%	17,3	3,48
	Onkologie u.	11,69	16,71	9,38	19,90	11,74	0%	69,4	11,74
Gesamtverbrauch Cephalosporine	Intensivstation	29,25	21,28	27,38	21,18	25,25	-14%	124,4	25,25
	Allgemeinpädiatrie	27,76	22,12	30,96	27,74	25,46	-8%	134,0	27,74
	Kardiologie	34,57	47,27	51,27	24,22	29,75	-14%	187,1	34,57
	Onkologie u.	26,00	18,75	30,54	35,59	23,47	-10%	134,4	26,00
Cephalosporine II	Intensivstation	14,40	8,48	13,20	14,83	17,59	22%	68,5	14,40
	Allgemeinpädiatrie	12,55	9,32	13,22	8,95	8,38	-33%	52,4	9,32
	Kardiologie	30,86	40,26	33,51	20,25	24,97	-19%	149,9	30,86
	Onkologie u.	17,50	15,09	18,74	21,30	14,21	-19%	86,8	17,50
Cephalosporine III/IV	Intensivstation	14,75	12,80	14,18	6,35	6,39	-57%	54,5	12,80
	Allgemeinpädiatrie	14,72	11,80	14,98	17,35	15,89	8%	74,7	14,98
	Kardiologie	2,48	2,00	15,84	3,02	2,43	-2%	25,8	2,48
	Onkologie u.	8,50	3,21	10,44	9,33	3,62	-57%	35,1	8,50
Glykopeptide	Intensivstation	2,47	2,34	4,03	2,61	3,67	49%	15,1	2,61
	Allgemeinpädiatrie	0,36	0,85	1,61	2,59	0,76	108%	6,2	0,85
	Kardiologie	0,76	0,39	1,85	3,52	1,62	113%	8,1	1,62
	Onkologie u.	1,72	2,35	1,78	3,67	1,97	15%	11,5	1,97
Aminoglykoside	Intensivstation	0,52	0,31	0,49	0,36	0,38	-26%	2,1	0,38
	Allgemeinpädiatrie	0,93	0,61	0,72	1,05	0,94	1%	4,3	0,93
	Kardiologie	0,16	0,22	0,81	0,05	0,86	423%	2,1	0,22
	Onkologie u.	0,40	0,48	0,54	0,46	0,26	-36%	2,1	0,46
Fluorchinolone	Intensivstation	2,98	2,47	2,42	1,46	2,18	-27%	11,5	2,42
	Allgemeinpädiatrie	1,00	0,90	0,50	0,85	0,83	-17%	4,1	0,85
	Kardiologie	0,50	0,77	1,21	0,95	2,01	305%	5,4	0,95
	Onkologie u.	3,73	7,18	3,06	6,11	3,98	7%	24,1	3,98

Tabelle 30: Wertetabelle Vergleich der Abteilungen

*= Median der Jahres-Verbrauchsdaten

Abteilung Intensivstation		
Jahr	Antibiotikagruppe	Verbrauch in g/100 Tage
2014	Aminopenicilline mit BLI	17,5
2015	Aminopenicilline mit BLI	19,7
2016	Aminopenicilline mit BLI	20,5
2017	Piperacillin-Tazobactam	25,4
2018	Piperacillin-Tazobactam	40,7
Abteilung Allgemeinpädiatrie		
Jahr	Antibiotikagruppe	Verbrauch in g/100 Tage
2014	Cephalosporine III+IV	14,7
2015	Cephalosporine III+IV	11,8
2016	Cephalosporine III+IV	15,0
2017	Piperacillin-Tazobactam	17,7
2018	Piperacillin-Tazobactam	24,1
Abteilung Kardiologie		
Jahr	Antibiotikagruppe	Verbrauch in g/100 Tage
2014	Cephalosporine II	30,9
2015	Cephalosporine II	40,3
2016	Cephalosporine II	33,5
2017	Penicillin G+V	26,0
2018	Cephalosporine II	25,0
Abteilung Onkologie und Hämatologie		
Jahr	Antibiotikagruppe	Verbrauch in g/100 Tage
2014	Piperacillin-Tazobactam	131,6
2015	Piperacillin-Tazobactam	110,6
2016	Piperacillin-Tazobactam	107,1
2017	Piperacillin-Tazobactam	141,6
2018	Piperacillin-Tazobactam	82,3

Tabelle 31: Meistverbrauchte Antibiotikagruppen pro Jahr und Abteilung

17.6 Korrelation des CMI mit dem Verbrauch von Piperacillin-Tazobactam

17.6.1 Nicht-abteilungsbezogen

Korrelationen

		CMI	PiperacillinTazobactamDD100Tage	PiperacillinTazobactamg100Tage
Spearman-Rho	CMI	Korrelationskoeffizient	1,000	-,151
		Sig. (2-seitig)	.	,411
		N	32	32
PiperacillinTazobactamDD100Tage		Korrelationskoeffizient	-,151	1,000
		Sig. (2-seitig)	,411	.
		N	32	32
PiperacillinTazobactamg100Tage		Korrelationskoeffizient	-,151	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,411	.
		N	32	32

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 32: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman

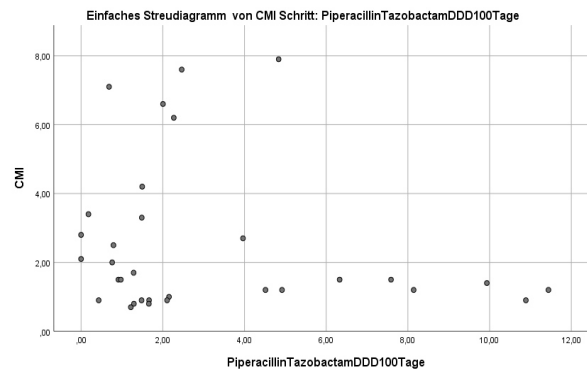


Abbildung 95: Streudiagramm des CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam in DDD/100 Tage

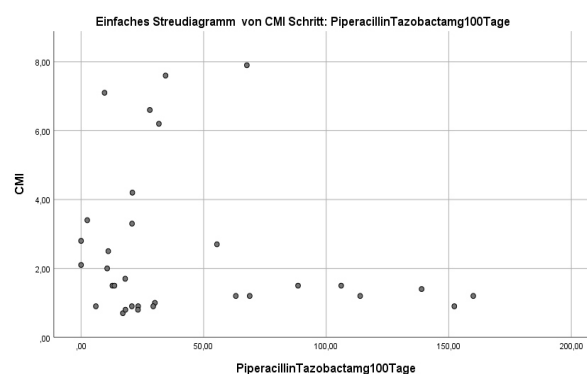


Abbildung 96: Streudiagramm des CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam in g/100 Tage

17.6.2 Abteilungsbezogen

17.6.2.1 Intensivstation

Korrelationen^a

			CMI	PiperacillinTazobactamDD100Tage	PiperacillinTazobactamg100Tage
Spearman-Rho	CMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,238	,238
		Sig. (2-seitig)	.	,570	,570
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamDD100Tage	Korrelationskoeffizient	,238	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,570	.	.
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamg100Tage	Korrelationskoeffizient	,238	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,570	.	.
		N	8	8	8

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
a. Abteilung = 1,00

Tabelle 33: Intensivstation: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman

17.6.2.2 Allgemeinpädiatrie

Korrelationen^a

			CMI	PiperacillinTazobactamDD100Tage	PiperacillinTazobactamg100Tage
Spearman-Rho	CMI	Korrelationskoeffizient	1,000	,587	,587
		Sig. (2-seitig)	.	,126	,126
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamDD100Tage	Korrelationskoeffizient	,587	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,126	.	.
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamg100Tage	Korrelationskoeffizient	,587	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,126	.	.
		N	8	8	8

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
a. Abteilung = 2,00

Tabelle 34: Allgemeinpädiatrie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman

17.6.2.3 Kardiologie

Korrelationen^a

			CMI	PiperacillinTazobactamDD100Tage	PiperacillinTazobactamg100Tage
Spearman-Rho	CMI	Korrelationskoeffizient	1,000	-,735*	-,735*
		Sig. (2-seitig)	.	,038	,038
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamDD100Tage	Korrelationskoeffizient	-,735*	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,038	.	.
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamg100Tage	Korrelationskoeffizient	-,735*	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,038	.	.
		N	8	8	8

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).
** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).
a. Abteilung = 3,00

Tabelle 35: Kardiologie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman

17.6.2.4 Onkologie und Hämatologie

Korrelationen^a

			CMI	PiperacillinTazobactamDD100Tage	PiperacillinTazobactam100Tage
Spearman-Rho	CMI	Korrelationskoeffizient	1,000	-,268	-,268
		Sig. (2-seitig)	.	,521	,521
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactamDD100Tage	Korrelationskoeffizient	-,268	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,521	.	.
		N	8	8	8
	PiperacillinTazobactam100Tage	Korrelationskoeffizient	-,268	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,521	.	.
		N	8	8	8

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

a. Abteilung = 5,00

Tabelle 36: Onkologie und Hämatologie: Korrelation des quartalsweisen CMI und des Verbrauchs von Piperacillin-Tazobactam nach Spearman

17.7 Wertetabellen Case Mix Index (CMI)

17.7.1 Intensivstation

Struktur Kalendermonat	Gesamtergebnis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	6,823	1,558	2,567	3,978	5,604	6,375	9,193	9,512	7,308	5,929	7,155	10,564	6,048
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	5,327	2,454	2,762	4,575	3,897	7,485	7,171	2,872	5,190	4,488	6,727	7,008	6,200
Abs. Abw. Ist - Ügrp	1,496	-0,896	-0,196	-0,598	1,708	-1,110	2,022	6,640	2,118	1,441	0,429	3,555	-0,152
%-Abw. Ist - Ügrp	28,1 %	-36,5 %	-7,1 %	-13,1 %	43,8 %	-14,8 %	28,2 %	231,2 %	40,8 %	32,1 %	6,4 %	50,7 %	-2,4 %

Tabelle 37: Monatlicher CMI der Intensivstation (Januar 2017 bis Dezember 2018)

Struktur Kalendermonat	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	2,701	7,057	7,583	7,923
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	3,264	6,184	4,183	6,645
Abs. Abw. Ist - Ügrp	-0,563	0,873	3,399	1,278
%-Abw. Ist - Ügrp	-17,3 %	14,1 %	81,3 %	19,2 %

Tabelle 38: Quartalsweise gemittelter CMI der Intensivstation (Januar 2017 bis Dezember 2018)

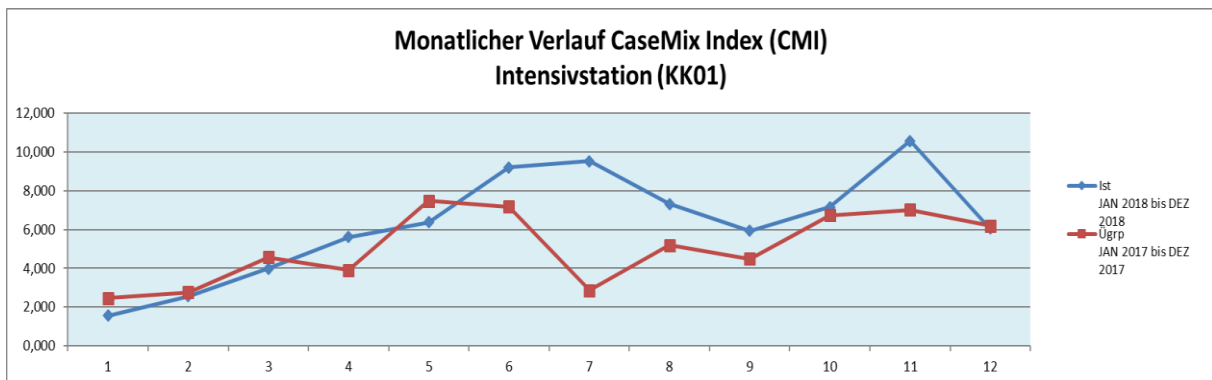


Abbildung 97: Monatlicher Verlauf des Case Mix Index (CMI) der KK01 (Januar 2017 bis Dezember 2018)

17.7.2 Allgemeinpädiatrie

Struktur Kalendermonat	Gesamtergebnis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	0,862	0,647	1,066	0,895	0,813	1,044	0,828	0,906	0,759	0,692	0,694	0,917	1,154
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	0,826	0,561	0,633	0,835	0,915	0,862	0,734	1,250	0,810	0,807	0,887	0,836	0,874
Abs. Abw. Ist - Ügrp	0,036	0,086	0,432	0,060	-0,102	0,182	0,094	-0,344	-0,051	-0,115	-0,193	0,081	0,280
%-Abw. Ist - Ügrp	4,4 %	15,3 %	68,3 %	7,1 %	-11,2 %	21,1 %	12,8 %	-27,5 %	-6,3 %	-14,2 %	-21,7 %	9,7 %	32,0 %

Tabelle 39: Monatlicher CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

Struktur Kalendermonat	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	0,869	0,895	0,786	0,922
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	0,677	0,837	0,956	0,866
Abs. Abw. Ist - Ügrp	0,193	0,058	-0,170	0,056
%-Abw. Ist - Ügrp	28,5 %	6,9 %	-17,8 %	6,5 %

Tabelle 40: Quartalsweise gemittelter CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

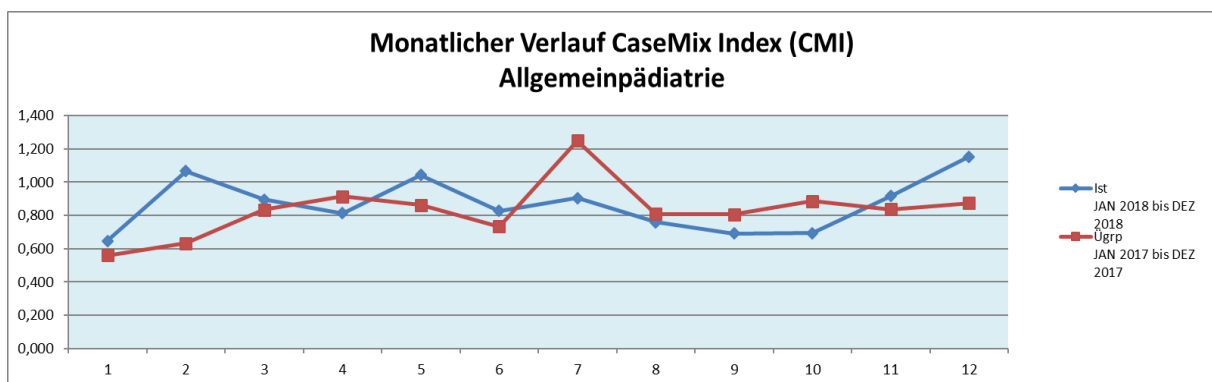


Abbildung 98: Monatlicher Verlauf des CMI der Allgemeinpädiatrie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

17.7.3 Kardiologie

Struktur Kalendermonat	Gesamtergebnis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	2,095	1,161	1,775	1,542	2,565	1,255	2,512	1,586	4,796	3,729	1,626	1,866	1,491
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	2,159	1,277	1,884	1,472	1,836	4,109	2,353	2,302	2,049	3,271	1,987	1,521	2,445
Abs. Abw. Ist - Ügrp	-0,064	-0,117	-0,109	0,070	0,729	-2,854	0,158	-0,716	2,746	0,457	-0,361	0,345	-0,954
%-Abw. Ist - Ügrp	-3,0 %	-9,1 %	-5,8 %	4,8 %	39,7 %	-69,5 %	6,7 %	-31,1 %	134,0 %	14,0 %	-18,2 %	22,7 %	-39,0 %

Tabelle 41: Monatlicher CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

Struktur Kalendermonat	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	1,493	2,111	3,370	1,661
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	1,545	2,766	2,541	1,984
Abs. Abw. Ist - Ügrp	-0,052	-0,656	0,829	-0,323
%-Abw. Ist - Ügrp	-3,4 %	-23,7 %	32,6 %	-16,3 %

Tabelle 42: Quartalsweise gemittelter CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

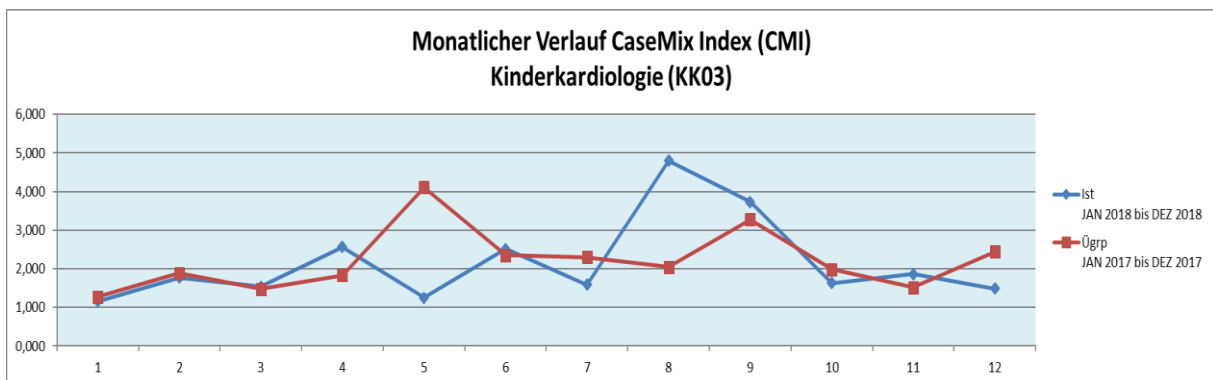


Abbildung 99: Monatlicher Verlauf des CMI der Kinderkardiologie (Januar 2017 bis Dezember 2018)

17.7.4 Hämatologie und Onkologie

Struktur Kalendermonat	Gesamtergebnis	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	1,306	0,917	1,335	1,215	1,166	1,609	1,581	1,234	1,074	1,259	1,614	1,624	1,386
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	1,160	0,689	0,870	1,030	1,523	1,330	1,282	1,186	1,260	1,131	1,117	1,154	1,393
Abs. Abw. Ist - Ügrp	0,145	0,228	0,465	0,186	-0,357	0,279	0,299	0,048	-0,186	0,129	0,497	0,470	-0,006
%-Abw. Ist - Ügrp	12,5 %	33,1 %	53,5 %	18,0 %	-23,5 %	21,0 %	23,3 %	4,1 %	-14,8 %	11,4 %	44,5 %	40,7 %	-0,4 %

Tabelle 43: Monatlicher CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
(Januar 2017 bis Dezember 2018)

Struktur Kalendermonat	Quartal 1	Quartal 2	Quartal 3	Quartal 4
Ist JAN 2018 bis DEZ 2018	1,156	1,452	1,189	1,542
Ügrp JAN 2017 bis DEZ 2017	0,863	1,378	1,192	1,221
Abs. Abw. Ist - Ügrp	0,293	0,073	-0,003	0,320
%-Abw. Ist - Ügrp	33,9 %	5,3 %	-0,3 %	26,2 %

Tabelle 44: Quartalsweise gemittelter CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
(Januar 2017 bis Dezember 2018)

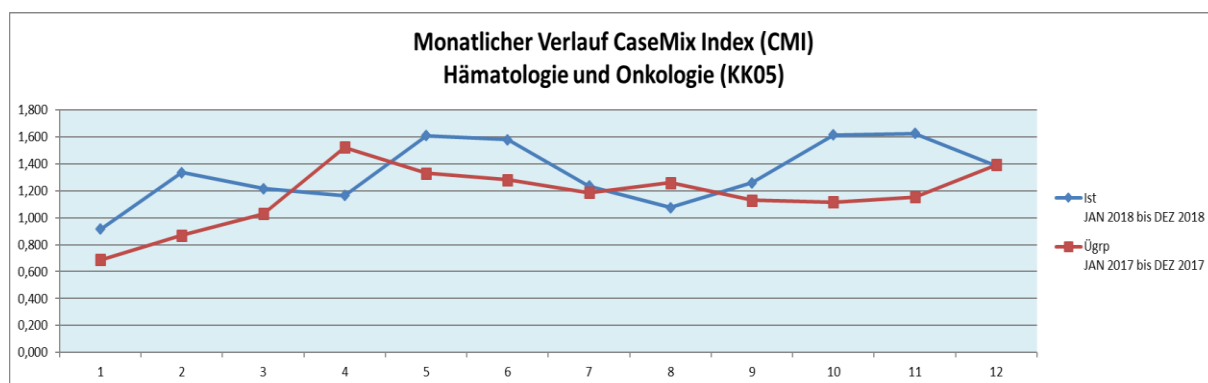


Abbildung 100: Monatlicher Verlauf des CMI der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie
(Januar 2017 bis Dezember 2018)

17.8 Schreiben der Ethik-Kommission

Ärztammer
des Saarlandes
Körperschaft
des öffentlichen Rechts



Ärztammer des Saarlandes · Postfach 10 02 62 · 66002 Saarbrücken
Ethik-Kommission

Herrn Professor
Dr. med. Arne Simon
Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Universitätsklinikum des Saarlandes
66421 Homburg

Ethik-Kommission

Geschäftsstelle

Faktoreistraße 4
66111 Saarbrücken

Telefon Durchwahl (06 81) 40 03 - 216, - 218
Telefax (06 81) 40 03 - 394

E-Mail: ethikkommission@aeksaar.de
Internet: www.aerztammer-saarland.de

Kernarbeitszeit: Mo. bis Do. 9.00 bis 11.30 Uhr und
13.30 bis 15.15 Uhr, Fr. 9.00 bis 12.00 Uhr

Unser Zeichen:

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Datum:


07. Jan. 2019

Ihr Schreiben per E-Mail vom 20.12.2018

Sehr geehrter Herr Professor Simon!

Für das anliegende interne Audit (Qualitätsmanagementprojekt) ist bei Anonymisierung der personenbezogenen Daten ein Votum der Ethikkommission nicht erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen


Dr. med. M. Jakob
Leiter der Geschäftsstelle

Die Ethik-Kommission bei der Ärztekammer des Saarlandes ist unter Beachtung der internationalen Richtlinien der ICH, GCP u. der aktuellen Novelle AMG tätig, nach Landesrecht (Saarländisches Heilberufekammergesetz, § 5 Abs. 1) anerkannt und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (§ 41a AMG) sowie beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 92 der Strahlenschutzverordnung und nach § 28g der Röntgenverordnung registriert.

Commerzbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 53 89 200
BLZ 590 400 00

Dt. Apotheker- und Ärztebank Saarbrücken
Kto.-Nr. 0 001 926 209
BLZ 590 906 26

Postbank Saarbrücken
Kto.-Nr. 95 15 666
BLZ 590 100 66

Bank 1 Saar Saarbrücken
Kto.-Nr. 157 5007
BLZ 591 900 00

Erklärung gemäß § 7 Abs. 1 Nr. 2

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Herr Prof. Dr. Simon (Projektleitung)
2. Herr Dr. Haber (stellvertretende Projektleitung)
3. Frau Dipl.-Stat. Wagenpfeil (statistische Beratung)
4. Frau Michaela Köhler (Ansprechpartnerin von IQVIA)

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberaterinnen/Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen. Außer den Angegebenen hat niemand von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Eidesstattliche Versicherung

Illerkirchberg,

Ort, Datum

Unterschrift der Promovierenden

Kolloquiumsvermerk:

Tag der Promotion: 10.06.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Arne Simon
Prof. Dr. Sören Becker